

Aus dem Physiologischen Institut
der Freien Universität Berlin

Schwingungsoptimierte Diffusionsatmung

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Iris Martha Gundhild Frank

aus Fulda

1977

Aus dem Physiologischen Institut
der Freien Universität Berlin

Schwingungsoptimierte Diffusionsatmung

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin



vorgelegt von

Iris Martha Gundhild Frank
aus Fulda

Referent: Priv.Do. Dr. med. P.P. Lunkenheimer

Korreferent: Priv.Do. Dr. H.J. Brandt

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin



Promoviert am: 7.2.1977

INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG	5
METHODIK	7
I. Thoraxwandanregung	8
II. Endotracheale Anregung	8
III. Chronische Versuche	9
IV. Blutchemie	9
V. Plethysmotherapie	10
Bildanhang	12
ERGEBNISSE	22
Besprechung	22
Protokolle	26
Tabelle	44
Registrierung zur Plethysmotherapie	46
Morphologie	48
DISKUSSION	64
Abbildung zu Modellversuch	68
ZUSAMMENFASSUNG	76
LITERATURVERZEICHNIS	77

EINLEITUNG

VOLLHARD beschrieb 1908 (80) ein Verfahren zum intrapulmonalen Gasaustausch, bei dem jegliche Ventilation, d.h. die periodische Änderung des intrapulmonalen Gasvolumens zum Zwecke des Gasaustausches unterblieb. Es gelang ihm unter Sauerstoffinsufflation in die Trachea, narkotisierte Versuchstiere für ein bis anderthalb Stunden am Leben zu erhalten. VOLLHARD verstand den Vorgang als Folge eines Sauerstoffpartialdruckgradienten zwischen Insufflationsort und Alveole, der durch die jeweils O_2 -verarmten, die Lungenkapillaren durchströmenden Erythrozyten aufrecht erhalten wird. Das O_2 -„gierige“ Hämoglobin in diesen Erythrozyten soll gewissermaßen einen Sog von der Alveole zur Trachea unterhalten. VOLLHARD erkannte in der unzureichenden CO_2 -Elimination den limitierenden Faktor dieses Verfahrens, da er sah, daß die Versuchstiere bei guter O_2 -Sättigung schließlich an der Hyperkapnie zugrunde gingen.

DRAPER et al. (27) griffen 1949 diese Beobachtung wieder auf und gaben dem Vorgang den Namen „Diffusionsatmung“. Sie schlossen sich VOLLHARD's Deutung an, daß die treibende Kraft für eine zu den Alveolen hin gerichtete O_2 -Strömung in der Sauerstoffaffinität des Hämoglobins zu suchen sei und sprachen daher von einer „hemoglobin-oxygen-pump“.

Unter den Bedingungen:

1. Reine O_2 -Insufflation in die Trachea nach Auswaschen aller Stickstoffreste aus dem Bronchoalveolarsystem (Denitrogenation),
2. freie Luftwege,
3. ausreichende Lungendurchblutung,

fanden sie auch ohne jegliche Lungenventilation eine ausreichende Sauerstoffaufnahme, aber die mangelhafte CO_2 -Elimination setzte den Versuchen eine Grenze von etwa 45 Minuten. Hiernach mußte von Diffusions- auf Ventilationsbeatmung umgesetzt werden.

In der Einsicht dieses Nachteiles des Verfahrens haben ihm später HOLMDAHL (38) den Namen „apnoic diffusion oxygenation“ und NAHAS (zitiert nach 32) „apnoic oxygenation“ gegeben, wobei sich diese Bezeichnungen ganz formal auf den ein-

zigen Effekt der Sauerstoffinsufflation in die Trachea beschränkten. Da von der Lunge mehr O_2 aufgenommen als CO_2 abgegeben wird, entsteht ein Sog von der Trachea zur Alveole. Daher nannten BARTLETT et al. (4) den Vorgang "ventilatory mass-flow".

Mit diesem Streit um eine möglichst exakte Begriffsbestimmung wurde aber eigentlich keine neue Einsicht in den Wirkungsmechanismus dokumentiert und erst recht kein Weg zur Überwindung des wesentlichen Nachteiles der mangelhaften CO_2 -Elimination gezeigt.

In der vorliegenden Arbeit wird über ein Verfahren berichtet, das in seinem Wirkungsmechanismus - nach unserem augenblicklichen Verständnis - zwischen einer physiologischen Ventilation der Lungen und dem Vorgang der Diffusionsatmung steht. Es ergab sich aus einer Versuchsreihe eines Meßverfahrens zur Bestimmung der mechanischen Eigenschaften des Myokards im Wandel seiner systolisch-diastolischen Funktion. Hierzu wurden intrathorakale Wechseldrucke zwischen 20 und 100 Hz erzeugt und deren transmyokardiale Übertragung geprüft. Der systolisch-diastolische Wechsel der transmyokardialen Übertragungseigenschaften sollte die wechselnde Steife des Myokards und damit seine Wandspannung charakterisieren (24, 57, 60).

Da die transtracheale periodische Druckwechselanregung unter Narkose und Relaxation geschah, und da nach üblichem Verständnis des Ventilationsvorganges und der Bedeutung des Totraumvolumens eine solche Druckwechselanregung einem Atemstillstand entsprach, sollte in der vorgelegten Arbeit der intrapulmonale Gaswechsel unter diesen besonderen Versuchsbedingungen untersucht werden. Daher beschränkt sich diese Studie auf Kontrollen der Blutgaswerte und des Säure-Basenhaushaltes, während Beobachtungen zu den Auswirkungen der intrathorakalen Druckwechselanregung auf den Kreislauf in einer gesonderten Studie niedergelegt werden sollen.

METHODIK

15 Bastardhunde (7 weibliche, 8 Rüden) im Gewicht zwischen 9 und 22 kg wurden nach einer Prämedikation von 0,5 mg Atropin s.c. mit 10 mg/kg Chloraloselösung (1 %ig) narkotisiert, intubiert und über einen Dräger-Pulmonaten mit einem Lachgas-Sauerstoffgemisch (2:1) kontrolliert beatmet. Nach Freilegen der Arteria und Vena femoralis beiderseits wurden je 2 venöse und arterielle Katheter zur Blutentnahme und Druckmessung sowie zur Volumenzufuhr und Medikamentengabe gelegt.

Während aller intrathorakalen Anregungsperioden waren die Tiere mit Succinylcholin relaxiert (2 ml initial und dann jeweils 1 ml bei Auftreten von Spontanatemzügen). Chloralose wurde nach individuellem Bedarf (Unruhe, Anstieg der Herzfrequenz) in Einzeldosen von 10-50 ml der 1 %igen Lösung nachgegeben. Um den Wachheitszustand sicher beurteilen zu können, wurde die Relaxation zeitweilig unterbrochen.

Vor, zu Beginn und während der Anregungsperioden wurden in 5-10-minütigem Abstand die arteriellen (Versuche 5, 6, 8, 9, 10) und venösen (Versuche 11, 13, 14, 15) Blutgase (P_{O_2} , P_{CO_2} , Standardbikarbonat und pH) bestimmt. Bei starken Abweichungen in Richtung einer metabolischen Azidose wurde $NaHCO_3$ i.v. injiziert (zu den Dosen siehe Angaben bei den Einzelversuchen). Bei Auftreten von Herz-Rhythmusstörungen wurden 0,5 mg Atropin nachgegeben.

In zwei Fällen wurde über die Anregungsperiode der Urinfluß durch Blasenkateterisierung kontrolliert. Das Ergebnis war allerdings nur in Versuch 13 verwertbar.

Kam es zu Beginn der Druckwechselanregung unter intratrachealer O_2 -Insufflation zu einem arteriellen Druckabfall, so wurde Dextranlösung (5 %ig) bis zum Angleich des zentralen Venendruckes an den erhöhten Intratrachealdruck infundiert. Später im Verlauf des Versuches wurde bei arteriellem Druckabfall nur noch NaCl- bzw. Glucoselösung nachgegeben. Den Infusionslösungen waren bei Versuch 11, 13, 14, 15 entsprechende (dem physiologischen Gehalt pro Liter) Mengen $NaHCO_3$ beigesetzt.

I. Thoraxwandanregung

Die intrathorakale periodische Druckwechselanregung wurde zunächst von der Thoraxwand her versucht (Abb. 1). Hierzu wurde bilateral in der Medioaxillarlínie jeweils eine Metallschiene mit Drahtnähten an den Rippen fixiert, von denen die rechtsthorakale an einem festen Tischstativ fixiert war, während die linksthorakale Gegenseite an eine Exzenteranlage angekoppelt wurde. Diese Anlage gestattete eine rhythmische Erweiterung und Kompression des Thorax im Frequenzbereich von 0-54 Hz bei einer Bewegungsamplitude von 2 cm. Während der Anregung wurde in den Trachealtubus um einen Mitteldruck von 14 cm Wassersäule Sauerstoff insuffliert.

Beim ersten Versuch kam es zu multiplen Rippenfrakturen mit Lungenspießungsverletzungen, so daß in der Folge nur noch die transtracheale intrathorakale Druckwechselanregung angewandt wurde.

II. Endotracheale Anregung

In Abb. 2a ist die Exzenteranlage an eine Kolbenpumpe angekoppelt, die dem Endotrachealtubus aufgesetzt wurde. Seitlich wurde Sauerstoff insuffliert und der mittlere Endotrachealdruck gemessen. Die große Masse der Kolbenpumpe begrenzte die Anregungsfrequenz auf maximal 35 Hz. Daher gingen wir zur Anregung über einen Elektromagnetschwinger über.

CO₂-Absorption: Abb. 2b zeigt die Anlage, mit Hilfe derer die Versuche 3 bis 14 durchgeführt wurden. Zwischen Schwinger und Endotrachealtubus wurde ein CO₂-Absorber geschaltet. Er bestand aus einem Plexiglasrohr (Ø 7 cm, Länge 15 cm), das bis auf einen zentralen Kanal mit Atemkalk gefüllt war. Der zentrale Kanal wurde durch ein Rohr aus "Fliegendrahtgeflecht" offen gehalten. Ein Austausch zwischen Absorber und Atemgas erfolgte also jeweils seitlich.

Abb. 2c zeigt eine Variante der CO₂-Absorptionskapsel, bei der nun das rhythmisch die Kapsel durchströmende Gasvolumen stets ganz durch eine Schicht "Atemkalk" hindurchgetrieben wurde. Ein Klappensystem gab dem Gas in der Absorberkapsel eine gerichtete Strömung. Diese Kapsel kam nur noch im Versuch 15 zur Anwendung.

Anregungsfrequenz und -amplitude: In den Versuchen 5, 6, 8, 9 und 10 wurden die Anregungsfrequenz und -amplitude jeweils variiert, während in den Versuchen 11 bis 15 die Anregungsfrequenz stets um 20-24 Hz, die Anregungsdruck-amplitude bei großen Hunden um 10, bei kleinen bis zu 50 cm H₂O lag.

Die Versuche konnten über 1 bis 6 Stunden ausgedehnt werden, um dann meist durch eine KCl-Injektion akut beendet zu werden. Es schloß sich eine Sektion an, bei der der makroskopische Zustand der Lunge und des Tracheobronchialbaumes untersucht wurde.

III. Chronische Versuche

Zwei Versuche wurden zur Kontrolle der Schädlichkeit des Verfahrens nach 7- bzw. 4-stündiger Schwingungsdauer als "chronische" Hunde mit einer nachfolgenden Beobachtungsdauer von 1 (Versuch 13) bzw. 3 (Versuch 14) Wochen beendet.

IV. Blutchemie

Zusätzlich zu der bisher beschriebenen Serie wurde ein Versuch (16) in 5 Einzelabschnitten mit einer jeweiligen Schwingungsdauer von 5,5; 5; 10; 6,5; und 3 Stunden innerhalb von 11 Tagen (jeweils 1-2 Tage Pause) über insgesamt 30 Schwingungsstunden ceteris paribus ausgedehnt. Dabei wurden folgende blutchemische Werte ermittelt:

Kreatinin

Gesamt EW (und elektrophoretische Aufschlüsselung)

Hb, Hämatokrit

Morphologie der Lunge: Die Lungen der Tiere aus Versuch 11 und 16 wurden in situ mit Karnowski-Lösung perfusionsfixiert und anschließend zur licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchung wie folgt weiter verarbeitet.

Aus je einem basalen, mittleren und apikalen Lungenanteil der rechten und linken Seite wurden Proben entnommen, in 1 mm³ kleine Stücke zerschnitten und anschließend für weitere 3 Tage immersionsfixiert. Es folgte Nachfixation in 1 %iger OSO₄-Lösung und Entwässerung in der Acetonreihe. Das Material wurde in Mikropal (Ferak Co., Berlin) eingebettet. Zur ersten lichtmikroskopischen Orientierung wurden zunächst etwa 0,5 µ Semidickschnitte hergestellt, die

auch als Material für lichtmikroskopische Untersuchungen verwandt wurden. Die elektronenoptischen Schnitte erfolgten am LKB-Mikrotom. Die anschließende Kontrastierung geschah mit Bleizitrat und Uranylacetat. Die elektronenmikroskopischen Studien und Photos wurden am Siemens Elmiskop Ia und 101 durchgeführt.

V. Plethysmotherapie

In einem Vorversuch (17) wurde schließlich zur Umgehung der notwendigen Infusionen (zur Anpassung des Venendruckes an den mittleren Insufflationsdruck in der Trachea) ein 21 kg schwerer, weiblicher Bastardhund nach Einleitung der Narkose und nach Intubation und Legen arterieller und venöser Katheter zur Druck- und HZV-Messung in einen dicht abschließenden Plastiksack gelegt (Abb. 3). Der Tubus wurde zur maschinellen Beatmung bzw. zur Spontanatmung um Außenatmosphäre durch die Kammerwand nach außen geleitet. Das Tier wurde nun 1-3 Mal/min mit einem äußeren Wecheldruck zwischen 0 und 20 cm H₂O belastet. Vor, während und nach solchen jeweils 5-10 Minuten dauernden Druckbelastungsperioden wurden vergleichend der arterielle, der zentralvenöse und der Beatmungsdruck sowie mit der Kälteverdünnungsmethode das Herzminutenvolumen gemessen.

Abb. 1. Exzenteranlage zur lateralen Thoraxwandanregung. Die rechte Thoraxwand wird periodisch transversal erweitert bzw. komprimiert. Die linke Thoraxwand ist starr fixiert. Über den Trachealtubus wird Sauerstoff bei einem mittleren Druck von 14 cm H₂O insuffliert.
(Versuch 1).

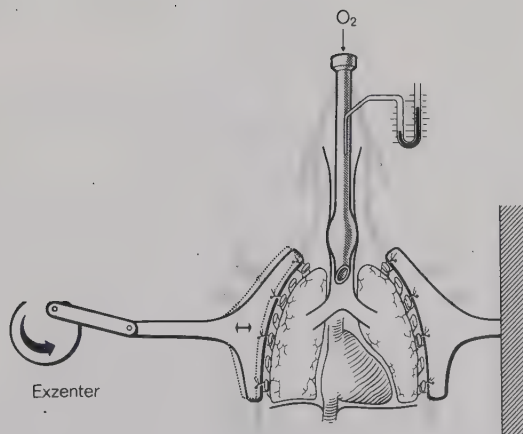


Abb. 2a. Exzenteranlage mit Kolbenpumpe zur Erzeugung eines periodischen intrapulmonalen Druckwechsels bei gleichzeitiger seitenständiger Sauerstoffinsufflation (Versuch 2).

Das überschießend insufflierte Sauerstoffvolumen konnte zusammen mit CO_2 und Stickstoff über Undichtigkeiten am Übergang von der Kolbenpumpe auf den Tubus entweichen.

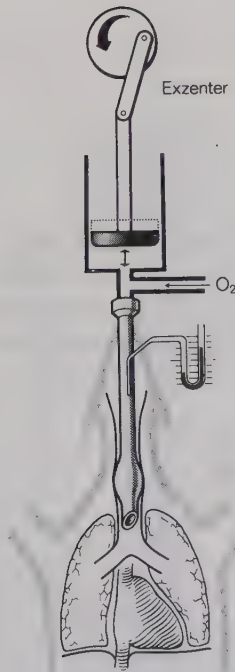


Abb. 2b. Elektromagnet-Schwingeranlage zur Erzeugung eines periodischen intratrachealen Druckwechsels bei gleichzeitiger seitenständiger Sauerstoffinsufflation. Eine CO_2 -Absorberkapsel entnimmt seitenständig über ein Drahtgeflechtrohr dem durchströmenden Gas CO_2 .
(Versuch 5 bis 14 und Zusatzversuch 16).

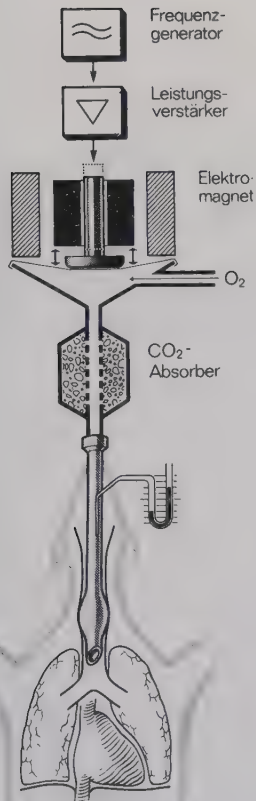


Abb. 2c. Variante der CO_2 -Absorberkapsel. Durch Zwischenschalten eines Klappensystems aus sehr weichem Kunststoff entsteht nun eine gerichtete pulsatile Strömung des Gases. Das gesamte den Lungen entströmende Gas muß, sobald es den Tubus verläßt, eine Atemkalkpassage zurücklegen. Gegenüber Abb. 1b wurde hier der Elektromagnet-Schwinger durch eine Exzenteranregung ersetzt.
(Versuch 15).

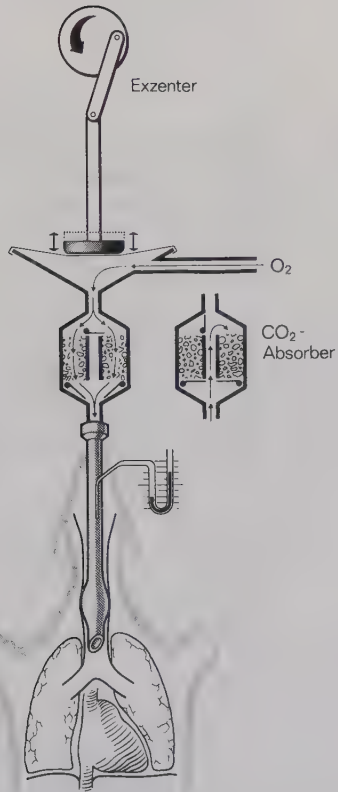
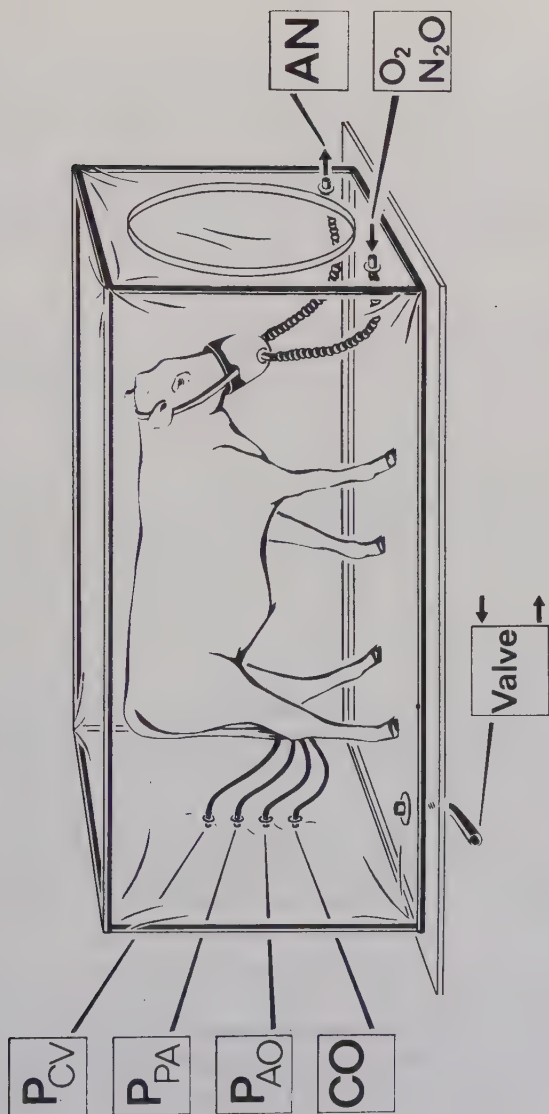


Abb. 3. Versuchsanordnung zur Plethysmotherapie. Das Versuchstier (hier ein Kalb) ist in ein Kunststoffzelt eingeschlossen, in dem über ein Elektromagnetventilsystem (Valve) ein periodischer Druckwechsel zwischen 0 und 20 mm Hg in 2-3 Perioden/min erzeugt wird. Das sedierte Versuchstier atmet über eine Marke spontan Außenluft oder - wie in unserem Versuch 17 - es wird in Narkose nach Intubation maschinell beatmet. Durch die Zeltwand sind die Beatmungsschläuche für das inspirierte O_2 - N_2O -Gemisch und für die Messung des expirierten Gasvolumens (AN = Gasdruck und Flußmessung), sowie die Katheter zur Druckmessung (zentraler Venendruck, Pulmonalarteriendruck und Aortendruck) und zur HZV-Messung (cardiac output) geleitet.



ERGEBNISSE

Die schweren Verletzungen als Folge der direkten Thoraxwandanregung beim ersten Hund zwangen schon nach wenigen Minuten zum Abbruch dieses Versuches. In den Versuchen 2, 3, 4 enthielt die Versuchsanordnung noch keine CO_2 -Absorberkapsel, so daß eine CO_2 -Elimination auf Verluste über Leckstellen im System beschränkt war. Schon nach 20 Minuten lagen die arteriellen PCO_2 -Werte zwischen 70 und 100 mm Hg.

Die Versuche 7 und 12 mußten wenige Minuten nach Anregungsbeginn wegen therapieresistenter Rhythmusstörungen abgebrochen werden. Von den 15 Versuchen kamen also 9 im Sinne der Fragestellung nach einem CO_2 -Eliminationseffekt der intrathorakalen Druckwechselanregung zur Auswertung (Abb. 4-12).

Diese Form der modifizierten Diffusionsatmung wurde über maximal 7 Stunden (Versuch 13, Abb. 10) toleriert. Sie begünstigt die von der Alveole zur Trachea gerichtete CO_2 -Strömung und stellt, wie es in 2 Überlebensversuchen (13, Abb. 10 und 14, Abb. 11) gezeigt wurde, im akuten Tierversuch eine erträgliche Belastung dar.

Nach Versuchsabschluß war in jedem Falle die Aufwachphase verzögert, obwohl während des Versuches nur geringe Dosen an Narkotika und Relaxantien benötigt wurden. Die beiden Hunde der Versuche 13 (Abb. 10) und 14 (Abb. 11) wachten erst 3 bzw 4 Stunden nach Versuchsabschluß auf und waren dann noch für etwa 24 Stunden bewußtseinsgetrübt und motorisch unsicher. Alle Tiere hatten während des Versuches nur eine geringe oder gar keine Diurese, ließen im Laufe der ersten beiden Stunden nach Abschluß des Versuches (13 und 14) aber mehrmals große Mengen Urin.

In Tabelle 1 zeigen die blutchemischen Werte während 30-stündiger Anwendung des Verfahrens in 5 Perioden (Versuch 16) Kreatininwerte im Normalbereich und eine Abnahme des Gesamteiweißes nach einer Schwingungsperiode. Die großen Mengen Plasmaexpander (2500 ml), NaCl-Lösung (1500 ml) und Glucose-Lösung (2000 ml) bewirken eine Hämodilution, die den Kreatininwert als Indikator für die Nierenfunktion und die geringen Unterschiede im Hämatokrit (neben den möglichen methodischen Fehlerquellen bei der Bestimmung) kaum verwertbar macht.

In den dem Versuch folgenden 4 Tagen hustete einer der beiden "chronischen" Hunde (Versuch 13). Der in Versuch 16 untersuchte Hund erholte sich nach den ersten 4 Schwingungsperioden recht gut, während er am 9. Tage, zwischen dem 4. und 5. Versuchstag also, somnolent blieb, stark hustete und über allen Lungenteilen auskultatorisch ein verschärftes Atemgeräusch bot. Er starb während der 5. Beatmungsperiode, d.h. am 11. Tage, an einer Nembutalüberdosierung.

In 3 von 4 Fällen, in denen die Körpertemperatur während des Versuches gemessen wurde (Versuch 11, 13 und 15) war keine Auskühlung nachweisbar (Ausnahme Versuch 14).

Der O_2 -Partialdruck lag im arteriellen Blut in allen Versuchen weit über normalen Werten. Aber, obwohl reiner Sauerstoff insuffliert wurde, konnten die hohen arteriellen P_{O_2} -Werte über 400 mm Hg nur in 3 Versuchen (11, 14, 15) und dann meist nur über kurze Perioden gehalten werden.

In den 4 letzten Versuchen wurden die arteriellen und venösen P_{O_2} -Werte vergleichend gemessen. Hohe arterielle P_{O_2} -Werte gingen in der Regel mit hohen arteriovenösen O_2 -Druckdifferenzen einher. Der arterielle P_{O_2} schwankte über die Versuchsdauer, bis auf die Versuche 10 (Abb. 8) und 15 (Abb. 12) stark (Versuch 5, Abb. 4; 8, Abb. 6; 11, Abb. 9; 14, Abb. 11).

Ausgehend von etwa physiologischen arteriellen CO_2 -Partialdrücken während der Spontan- oder maschinellen Beatmung zu Beginn des Versuches, stieg unter der transtrachealen Druckwechselanregung der CO_2 -Druck meist an mit Ausnahme der Versuche 9 (Abb. 7) und 10 (Abb. 8). Allerdings verlief dieser Druckanstieg langsam über mehrere Stunden und außerdem nicht kontinuierlich, sondern unter starken Schwankungen. Zuweilen sanken die Werte bis in unterphysiologische Bereiche ab (Versuch 6, Abb. 5; 9, Abb. 7; 11, Abb. 9). Die arteriovenösen CO_2 -Partialdruckdifferenzen zeigten in den Versuchen 11 (Abb. 9), 13, (Abb. 10), 14 (Abb. 11), 15 (Abb. 12) bei schon erhöhten arteriellen CO_2 -Drücken - und gegen Ende des Versuches - eine Tendenz zum Anwachsen.

Die sich in Versuch 5 (Abb. 4), 6 (Abb. 5), 8 (Abb. 6) und 10 (Abb. 8) mit der Frequenzänderung einstellende Änderung des P_{CO_2} konnte in den folgenden

Versuchen nicht im Sinne der Ermittlung einer art- und individualspezifischen optimalen Anregungsfrequenz mit maximalem CO_2 -Eliminationseffekt bestätigt werden. Die letzten Versuche zeigen, daß ein mittlerer Lungenblähdruk um 14 cm H_2O (um den die Druckwechselanregung mit einer Amplitude von 10-20 cm H_2O spielte) für eine CO_2 -Auswaschung gute Voraussetzungen schafft.

In allen Versuchen zeichnete sich eine Neigung zur Ausbildung einer metabolischen Azidose ab. Meist wurde eine manifeste Azidose zwischen 2 Messungen durch Puffergaben zu korrigieren versucht. Hieraus mögen sich die Diskrepanzen zwischen den momentanen PCO_2 -Werten und den Meßwerten für pH und Standardbikarbonat erklären. Insbesondere liegt in jedem Falle hier die Ursache für weit übernormale Standardbikarbonatwerte.

Die langsam progredient sich ausbildende metabolische Azidose war stets nur unvollständig zu kompensieren und führte schließlich immer zum Versuchsabbruch. Auch die pH- und Standardbikarbonatwerte sanken über die Versuchsdauer nicht gleichmäßig, sondern ihre Werte schwankten in weiten Bereichen um eine Tendenz zur metabolischen Azidose hin.

Morphologie der Lunge: Bei der Sektion der Thoraxorgane konnten keine Atelektasen oder subseröse Blutungen makroskopisch nachgewiesen werden. Auch bei Eröffnung des Tracheobronchialbaumes fanden sich bei den kurzzeitigen (bis zu 4 Stunden) Versuchen keine Anzeichen einer Schleimhautschädigung. Nach 30-stündiger Schwingungsbeatmung (Versuch 16, Tab. 1) waren neben den Zeichen einer pneumonischen Infiltration, besonders der rechten basalen Lungenabschnitte, hämorrhagische Mucosaveränderung in den kehlkopfnahen Tracheaabschnitten und eine oedematöse Schleimhautschwellung mit purulentem Schleimbelag in den zentralen Teilen des Tracheobronchialbaumes nachzuweisen.

Die licht- und elektronenoptischen Studien (Abb. 14, 15) (Versuch 11) haben nach einer Schwingungsbeatmung bis zu 4,5 Stunden keine Alveolarzerreißen oder Verbreiterungen der Blut-Luft-Schranke erkennen lassen. Die Auskleidung der Alveolarwand mit Surfactant war zwar unvollständig, der Zustand der Pneumozyten sprach aber gegen ihre Entspeicherung. Daher kann der inkomplette Überzug des Alveolarepithels mit Surfactant vorwiegend als Fixationsartefakt verstanden werden.

Nach einer Schwingungsbeatmung in 5 Phasen über 30 Stunden (Versuch 16, Tab. 1) stellte sich die Blut-Luft-Schranke deutlich verbreitert dar (Abb. 16-23). Im Alveolarseptum waren kollagene und elastische Fasern vermehrt. Anzeichen eines Lungenödems konnten nicht gefunden werden, die Nischenzellen (Pneumocyten II) waren entspeichert. Sie enthielten keine lamellar bodies mehr, wohl aber aufgelockerte Fetteinschlüsse. Auch nach dieser langen Schwingungsbeatmung waren weder Blutungen noch Kapillarendothel- bzw. Alveolarepithel-Zerreißen nachzuweisen. Granuliertes Material im Alveolarlumen ist als Rest des Surfactants zu verstehen.

Abb. 4. Versuch am 17.2.1972 an einem 18 kg schweren männlichen Bastardhund (Versuch Nr. 5)

In der oberen Doppelkurve sind mit offenen Ringen Standardbikarbonatwerte angezeigt, mit geschlossenen Punkten pH-Werte. In der unteren Doppelkurve bedeuten offene Ringe P_{CO_2} -Werte, geschlossene Punkte P_{O_2} -Werte.

In der Sparte "Pharmaka" bedeuten die breitbasigen Dreiecke jeweils 20 mval $NaHCO_3$, die spitzen Dreiecke 5 ml Chloraloselösung und die offenen Quadrate jeweils 0,5 mg Atropin. Die geschlossenen Quadrate zeigen die Gabe von 1 ml Nembutal an. In der Sparte "Infusionen" stellt die Länge eines offenen Rechteckes jeweils die Dauer der Infusion von Ringer-, NaCl- oder Glukoselösung dar, die Länge eines geschlossenen Rechteckes die Dauer der Dextraninfusion. Die zuzüglich angegebenen Zahlen bedeuten die jeweiligen Infusionsvolumina in ml. Aus der Sparte "Wechseldruck" ist der mittlere Insufflationsdruck, die Druckwechselamplitude und - als Zahlenangabe in cps - die Anregungsfrequenz abzulesen.

Über die gesamte Versuchsdauer sinkt der pH mit breiten Schwankungen ab. Der P_{CO_2} -Wert steigt mit ähnlichen Schwankungen in etwa 200 Minuten auf über 100 mm Hg. Die Standardbikarbonatwerte sind in diesem Versuch begrenzt beurteilbar, da häufig $NaHCO_3$ substituiert wurde. Es ist kein sicherer Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der mehrfachen Änderung des Mitteldruckes in der Trachea und dem CO_2 -Eliminationseffekt zu entnehmen.

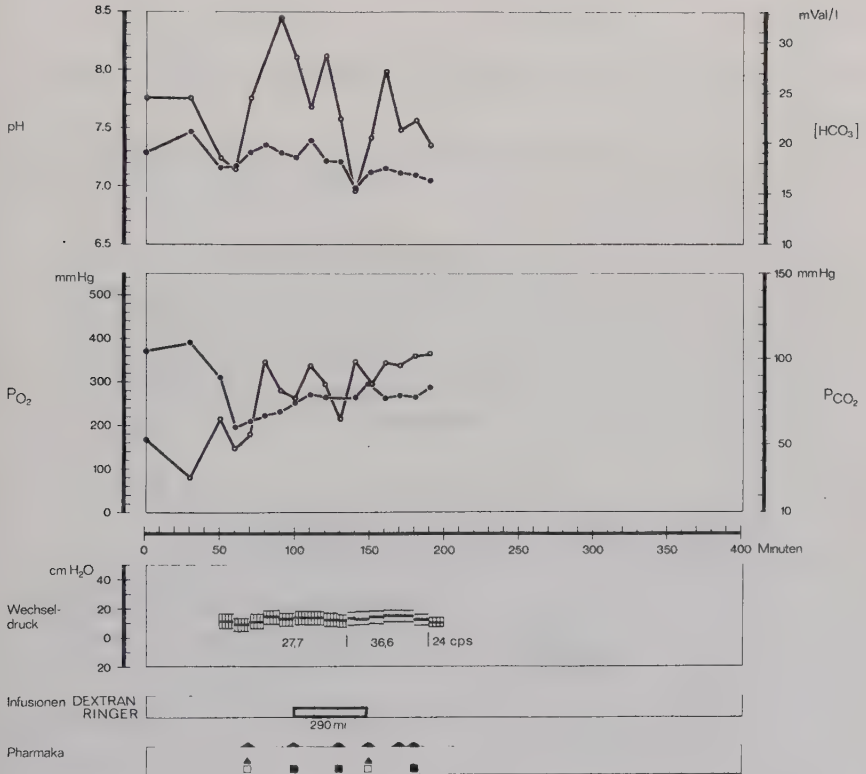


Abb. 5. Versuch am 21.2.1972 an einem 12 kg schweren weiblichen Bastardhund (Versuch Nr. 6).

Die Lücken in den Blutgaswerten sind auf einen passageren Defekt des Analysegerätes zurückzuführen. Die Schwingungsbeatmung wurde ohne Kontrolle fortgesetzt.

Während des über 6 Stunden ausgedehnten Versuches konnte der arterielle P_{CO_2} weitgehend im Normbereich gehalten werden. Es wurde der mittlere Insufflationsdruck im ersten Teil des Versuchs schrittweise gesteigert und die Anregungsfrequenz im letzten Teil des Versuches mehrfach kontinuierlich zwischen 20 und 70 bzw. zwischen 30 und 70 kHz geändert. Während dieser Frequenzvariationen steigt der P_{CO_2} bis 60 mm Hg an.

Der präterminale Anstieg des Bikarbonatwertes und des pH ist auf eine vorangehende Überdosis von 60 mval $NaHCO_3$ zurückzuführen,

In diesem Versuch ist eine Tendenz zur metabolischen Azidose nicht zu erkennen. Entsprechend dem niedrigen mittleren Insufflationsdruck (unter 10 cm H_2O) entfiel hier die später übliche Infusion größerer Flüssigkeitsvolumina.

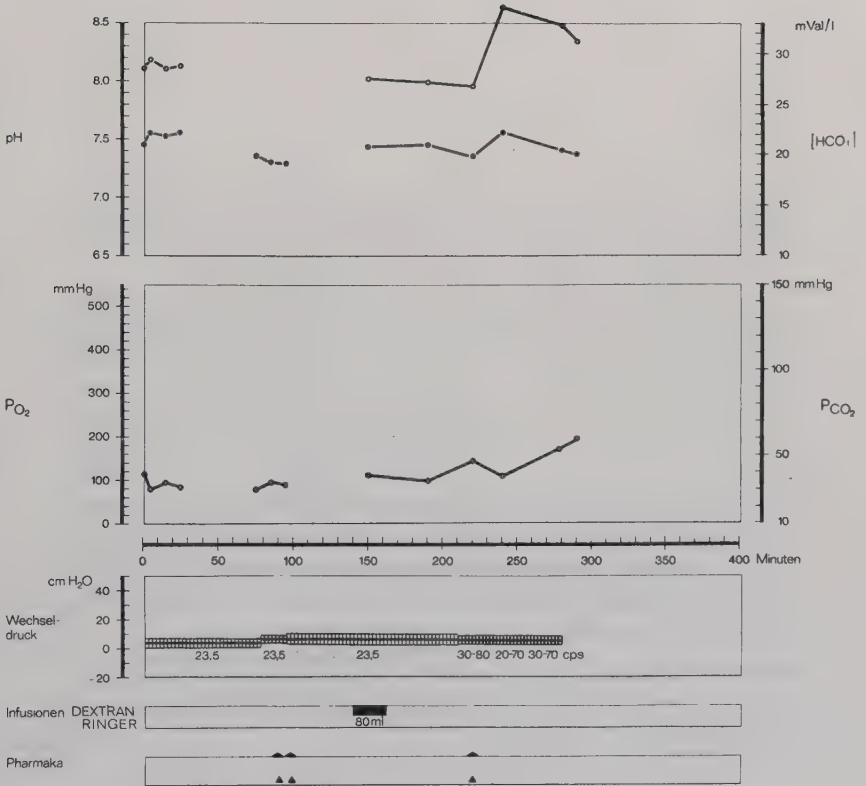


Abb. 6. Versuch am 28.2.1972 an einem 14 kg schweren männlichen Bastardhund (Versuch Nr. 8).

Die dargestellten Lücken in der raschen Folge der Blutgaswerte sind durch einen Fehler im Blutgas-Analysator zu erklären. Die Druckwechselanregung wurde fortgesetzt. Entsprechend dem niederen mittleren Insufflationsdruck unterblieb die intravenöse Flüssigkeitszufuhr.

Gleich zu Beginn der Schwingungsbeatmung fiel der arterielle P_{O_2} , der P_{CO_2} stieg langsamer an. Trotz mehrfacher Substitution lag der Bikarbonatwert meist im deutlich unternormalen Bereich, der pH zeigte eine deutliche Tendenz zur Azidose. Durch präterminale Steigerung des mittleren Insufflationsdruckes (ohne entsprechende intravenöse Infusion) konnte keine Verbesserung erreicht werden. Nach etwa 4 Stunden zwang die ausgeprägte Azidose zum Abbruch des Versuches.

Zweieinhalb Stunden nach Beginn der Schwingungsbeatmung ließen sich plötzlich auftretende multifokale Extrasystolen (EKG-Kontrolle) durch 0,5 mg Atropin i.v. beseitigen.

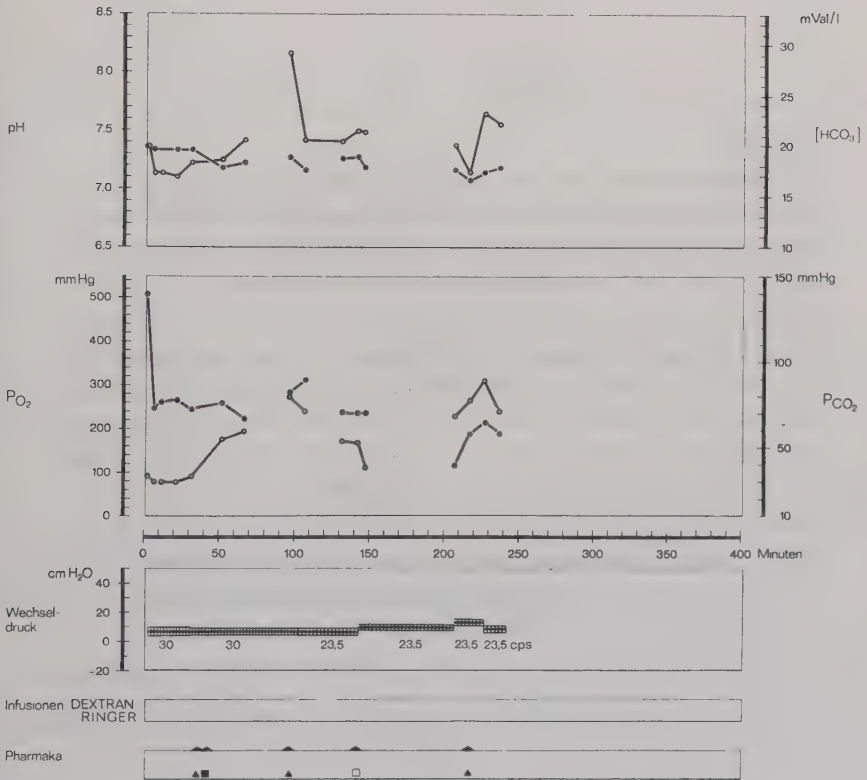


Abb. 7. Versuch am 19.3.1972 an einem 17 kg schweren männlichen Bastardhund (Versuch Nr. 9).

Die wiedergegebenen Blutgaswerte zeigen große Schwankungen. Es kam bei der Venae sectio zu einer starken Blutung mit einem Blutverlust von etwa 300 ml. Auch alle anderen venösen Zugänge waren unzuverlässig, so daß eine Infusionstherapie unterbleiben mußte.

Der arterielle PCO_2 stieg intermittierend auf Werte über 100 mm Hg an. Eine Tendenz zur metabolischen Azidose ist nicht deutlich auszumachen. Kleine Dosen von Pufferlösung erwirkten pH-Abweichungen in den weit alkalischen Bereich. Die ausgeprägten Schwankungen sind wohl auf eine unzureichende Relaxation mit wirkungsvollen Spontanatemzügen zurückzuführen.

Der mittlere Insufflationsdruck wurde in Anbetracht des nicht zu kompensierenden Volumenmangels auch in diesem Versuch nicht über 5 cm H_2O gesteigert. Der Versuch wurde nach etwa 4,5 Stunden abgebrochen.

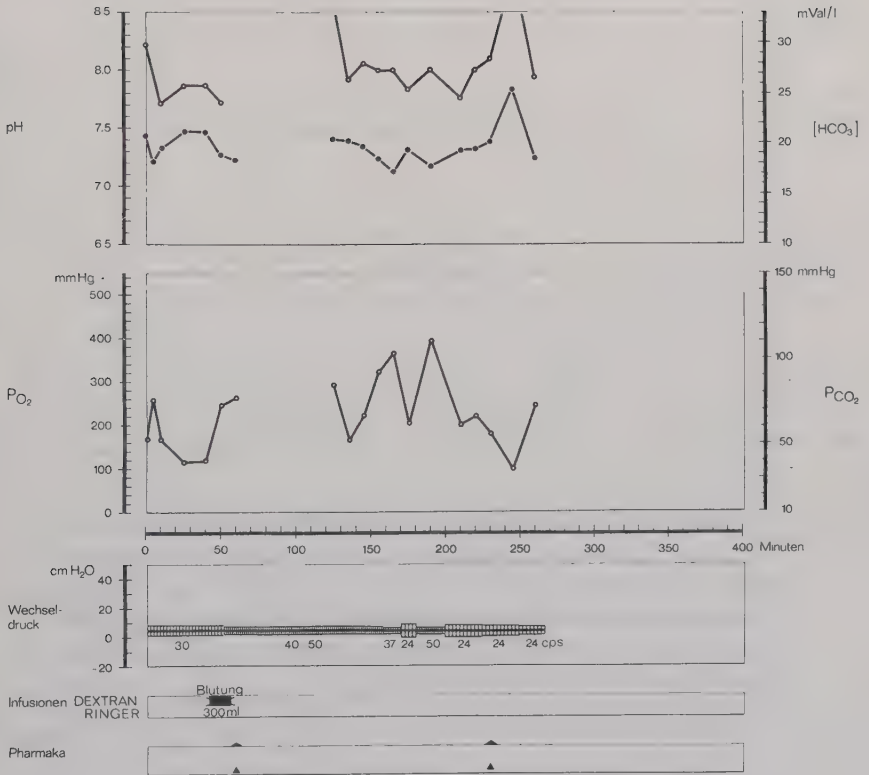


Abb. 8. Versuch am 27.3.1972 an einem 22 kg schweren männlichen Bastardhund (Versuch Nr. 10).

Über die kurze Versuchsdauer von 40 Minuten wurde zwar um einen mittleren Insufflationsdruck zwischen 8 und 10 cm H₂O eine veränderlich gute CO₂-Elimination bei etwa konstantem arteriellem P_{O₂} erreicht, eine progrediente Entwicklung zur metabolischen Azidose ist jedoch trotz mehrfacher i.v. Gabe von NaHCO₃ (160 myal) nicht zu unterbrechen. Es wurden keine Infusionen gegeben.

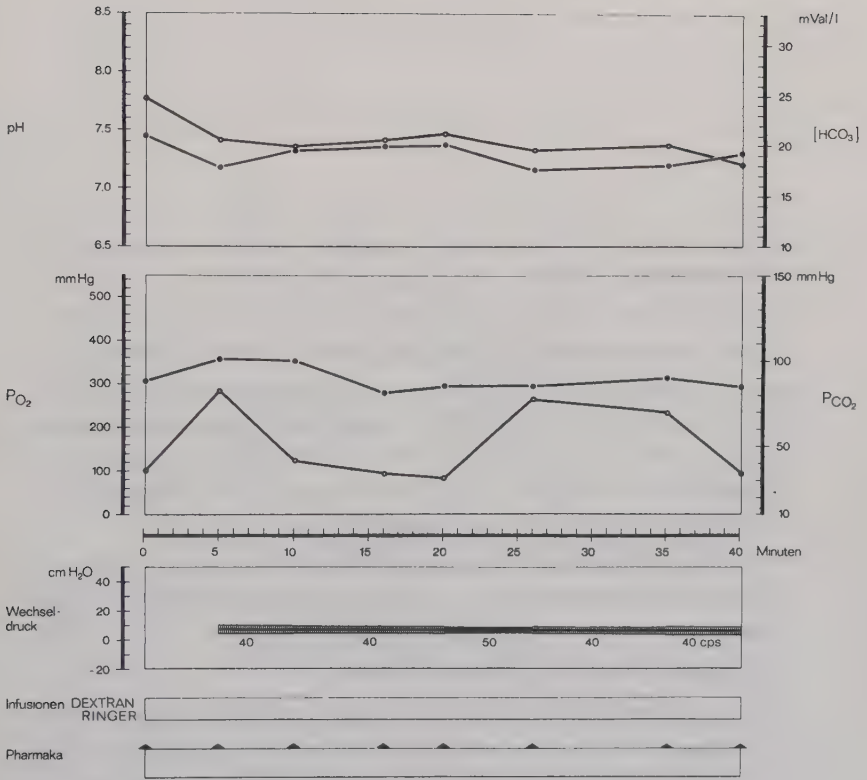


Abb. 9. Versuch am 29.1.1973 an einem 15 kg schweren männlichen Bastardhund (Versuch Nr. 11).

Über 4,5 Stunden konnte bei einem mittleren Insufflationsdruck von 14 cm H₂O eine veränderlich gute CO₂-Elimination erreicht werden.

Die Blutgaswerte sind als arteriovenöse Differenzen in Säulen dargestellt. Wertpaare für P_{O₂} und P_{CO₂} liegen jeweils nebeneinander. Dunkle Säulen stehen für P_{O₂}-Werte, schraffierte für P_{CO₂}-Werte. Eine vergleichbare Darstellung wurde für die pH- (dunkle) und Standardbikarbonatwerte (schraffierte Säulen) gewählt.

In der Sparte "Pharmaka" bedeuten die kleinen Dreiecke im Kreise Einzelgaben von 10 mg Valium i.v., schwarze Vierecke zeigen jeweils 1 ml Nembutal an.

Dieses Versuchstier war besonders unruhig.

Die starken Schwankungen in den Blutgaswerten können u.U. auf ein jeweils augenblicklich mehr oder minder starkes Persistieren einer Spontanatmung zurückzuführen sein. Gegen die alleinige Wirksamkeit der Spontanatmung ist anzuführen, daß zwischenzeitlich - so auch terminal - die P_{CO₂}-Werte weit unternormal sind.

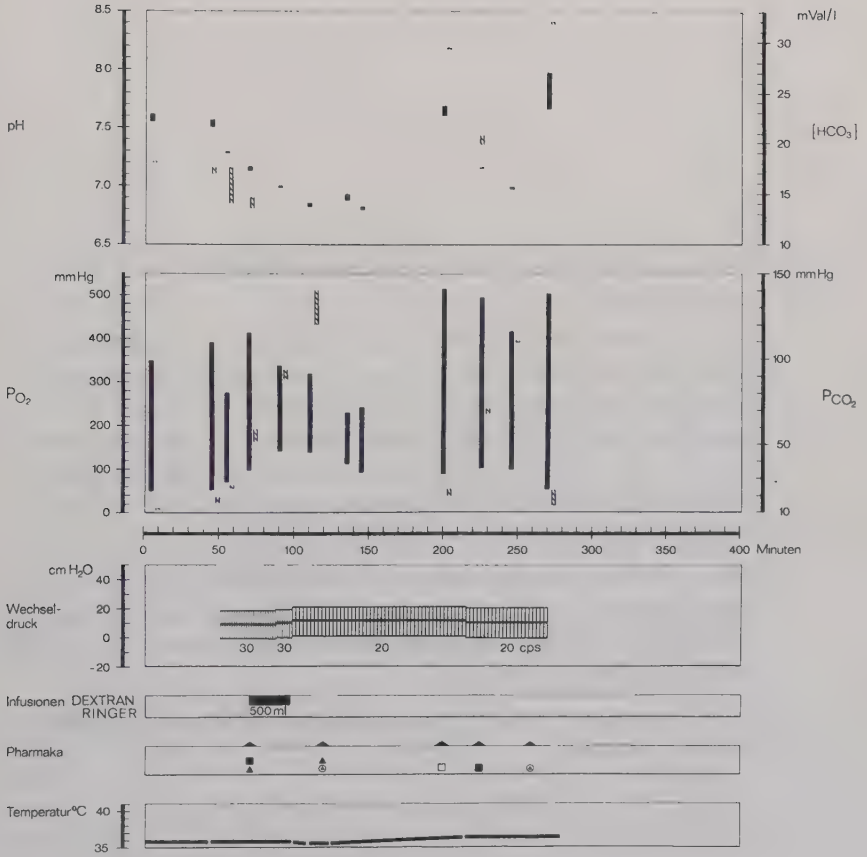


Abb. 10. Versuch am 2.2.1976 an einem 16 kg schweren männlichen Bastardhund (Versuch Nr. 13).

In der 2. Hälfte des Versuches ist ein Entgleisen zur metabolischen Azidose deutlich zu erkennen. Zu dieser Zeit lagen die arteriellen und venösen PCO_2 -Werte weit über dem Normbereich. Um die 230. Versuchsminute kam es kurzzeitig zu einer Umkehrung des venoarteriellen PCO_2 -Gradienten (aus der Darstellung nicht ersichtlich), die sich bei einer Kontrollmessung 5 Minuten nach der ersten bestätigte, nach etwa 20 Minuten aber nicht mehr nachweisbar war.

Bei der Katheterisierung zu Beginn der Anregungsperiode entleerten sich 600 ml Urin. Danach flossen über fast 7 Stunden nur noch im ganzen 55 ml, obwohl in dieser Zeit 1250 ml Plasmaexpander und 750 ml Ringerlösung infundiert wurden.

Dieses Versuchstier wachte 3 Stunden nach Versuchsabschluß auf und überlebte 1 Woche.

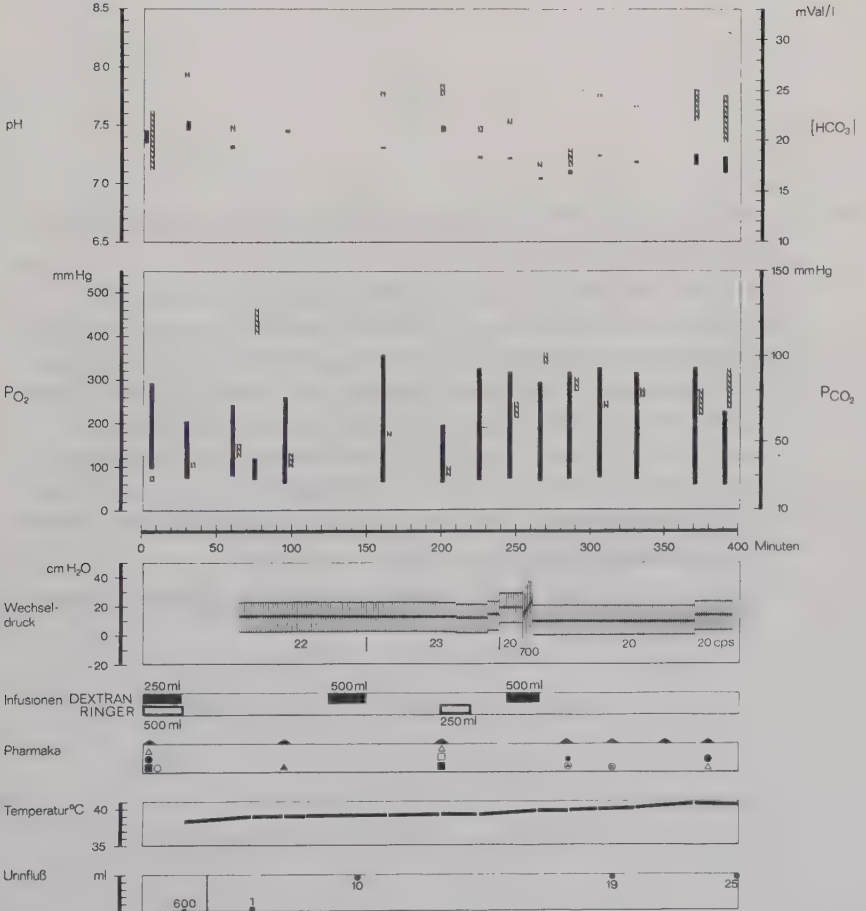


Abb. 11. Versuch am 10.4.1973 an einem 18 kg schweren weiblichen Bastardhund (Versuch Nr. 14).

Unter der frequenz- und amplitudenkonstanten Anregung konnte über 4 Stunden ein limitierender CO_2 -Anstieg verhindert werden. Auch hier war die arteriovenöse PCO_2 -Differenz gegen Ende des Versuches deutlich angestiegen. Eine metabolische Azidose bildete sich trotz mehrfacher Gaben von Pufferlösung zunehmend aus. 2 Liter Flüssigkeit benötigte dieser Hund innerhalb der Versuchsdauer, um den Venendruck im Bereich des mittleren Trachealinsufflationsdruckes zu halten. Der Verlauf der Rektaltemperatur zeigte eine passagere Auskühlung während der Anregungsperiode.

Das Versuchstier wachte 4 Stunden nach Versuchsende auf und überlebte 3 Wochen.

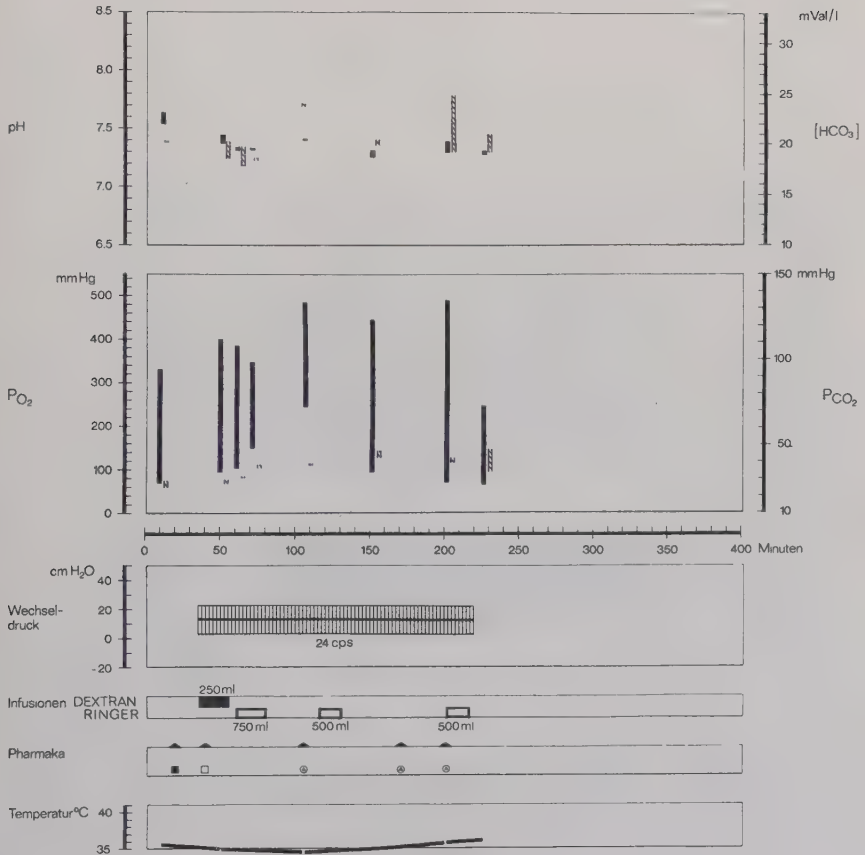


Abb. 12. Versuch am 6.5.1974 an einem 12 kg schweren weiblichen Bastardhund (Versuch Nr. 15).

Bei einer Anregung zwischen -8 und $+37$ cm H_2O bzw. -15 und $+30$ cm H_2O ließ sich ein Anstieg des P_{CO_2} über 6 Stunden verzögern. Jede Änderung des Mitteldruckes ging mit einer Abnahme des P_{CO_2} in Vene und Arterie einher. Mit steigendem P_{CO_2} nahm seine arteriovenöse Differenz zu. Häufig wiederholte Puffergaben konnten das langsam fortschreitende Entgleisen zur Azidose nicht verhindern. In diesem Falle kam der Absorber mit der gerichteten Gasströmung zur Anwendung (Abb. 2c).

Über die Versuchsdauer wurde das Tier abgedeckt, um den Wärmeverlust einzuschränken. Gegen Ende des Versuches lag die Rektaltemperatur über der Kontrolltemperatur zu Versuchsbeginn.

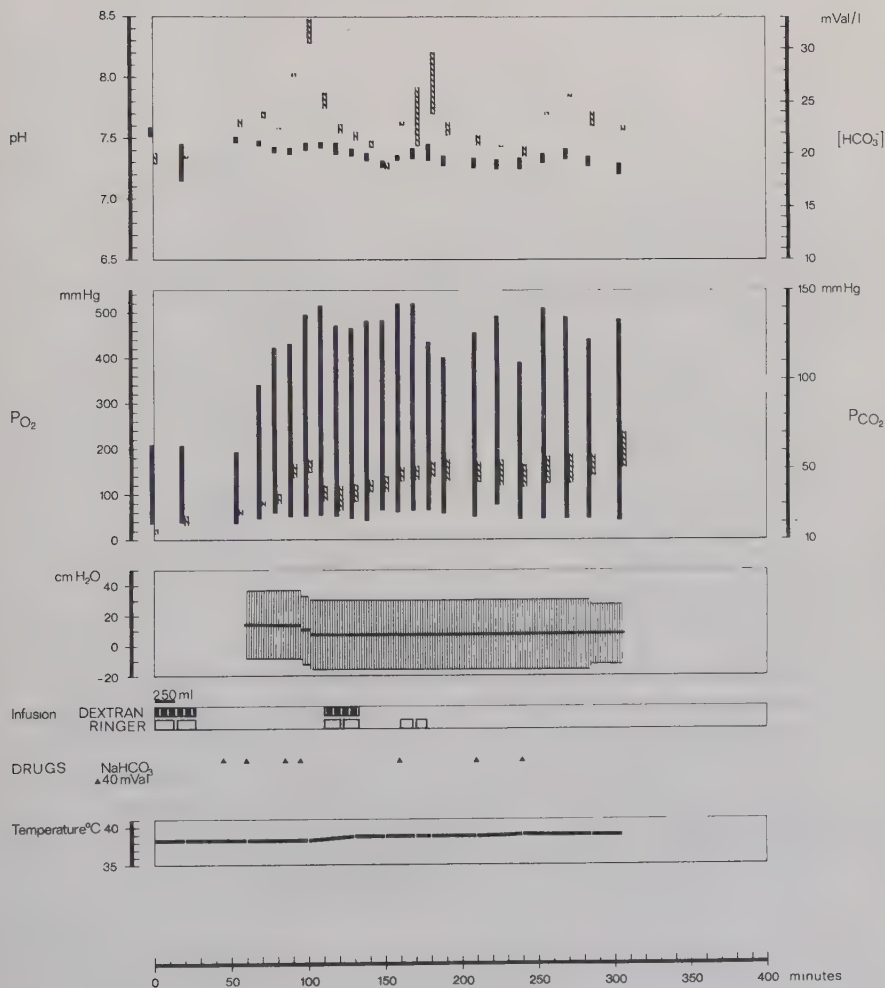


Tabelle 1, Protokoll zu Versuch 16 an einem weiblichen, 17,7 kg schweren Bastardhund. Am 10. III., 12. III., 14. III., 17. III. und 20. III. wurde das Versuchstier 5,5; 5; 10; 6,5 und 3 Stunden, d.h. im ganzen 30 Stunden schwingungsbeatmet. Am 11. Versuchstag kam es in Folge einer Nembutalüberdosierung zum akuten Kreislaufversagen. Bis zum 8. Tag war das Versuchstier in zufriedenstellendem Zustand. In den beiden folgenden versuchsfreien Tagen erholte es sich nicht mehr wie in den vorausgehenden Pausen. Das Allgemeinbefinden blieb schlecht, klinische Zeichen einer beidseitigen Pneumonie stellten sich ein.

Obwohl während der Versuche und in den Erholungspausen auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet wurde, konnte unter der Schwingungsbeatmung selbst bei Blasenkatheterisierung keine Urinausscheidung nachgewiesen werden. Am 3. Versuchstag gelang wegen einer Blutung die Katheterisierung nicht.

Der Vergleich der Hämatokrit- und Bluteiweißwerte vor und nach Schwingungsbeatmung, der zunächst als Kontrolle des Hydrierungszustandes des Tieres gedacht war, gibt nur widersprüchliche Auskunft über die Wasserbilanz im Versuch. Der Vergleich der Kreatininwerte scheint zusammen mit den Bluteiweißwerten unter unseren Versuchsbedingungen mehr auf eine Hemodilution hinzuweisen, als er einen Einblick in die momentane Nierenfunktion gibt.

Versuch am	10. III. 75	11. III.	12. III.	13. III.	14. III.	15. III.	16. III.	17. III.	18. III.	19. III.	20. III.
Schwingungsdauer (Stunden)	5,5	Pause	5	Pause	10	Pause	Pause	6,5	Pause	Pause	3
Gewicht (Kg)	17,7	18,1	18,2		19,1			18,8			19,6
Befinden klinische Beobachtung	Kontrolle	sehr gut	(Narkose)	gut	(Narkose)	zufriedenstellend	gut, wenig Husten	(Narkose)	somnolent, über beiden Lungen RG	verweigert Nahrungsaufnahme	Tod nach Nembutalüberdosierung
Infusionsvolumen und Medikamente	480 mg Nembutal per os 20 mg Valium 1 mg Atropin 40 mVal NaHCO ₃ 500 ml Glucose	360 mg Nembutal s. c. 180 mg Nembutal i. v. 60 mg Valium 1 mg Atropin 40 mVal NaHCO ₃ 500 ml NaCl	600 mg Nembutal s. c. 180 mg Nembutal i. v. 100 mg Valium 1 mg Atropin 40 mVal NaHCO ₃ 500 ml Glucose					600 mg Nembutal s. c. 300 mg Nembutal i. v. 60 mg Valium s. c. 100 mg Valium i. v. 1 mg Atropin 500 ml NaCl			900 mg Nembutal initial 1 mg Atropin 400 mVal NaHCO ₃ 300 mg Nembutal in 2. Dosis +
Diurese während des Versuchs											
Hämatokrit % vor Versuch nach Versuch	37 35		37 38		38 40			38 35			
Kreatinin mg % vor Versuch nach Versuch	0,72 0,72		0,74 0,74		0,72 0,69			0,76 0,71			
Elektrophorese TE g % A α1 α2 β1 β2 γ	vor nach 5,7 5,9 50,2 64,5 8,2 6,2 23,2 10,9 14,3 9,1 4,1 9,3		nach 5,35 41,8 3,1 5,3 9,0 24,4 16,4		vor nach 7,5 6,0 40,3 36,5 9,2 7,4 15,5 20,9 26,8 10,0 8,2 17,1 8,2 8,1				vor nach 7,5 6,9 40,3 40,0 9,2 7,2 15,5 19,2 26,8 25,3 8,2 8,3		

Abb. 13. Versuch am 9.6.1975 an einem 21 kg schweren weiblichen Bastardhund (Versuch Nr. 17).

Es sind zwei Registrierperioden dieses Versuches zur Wirkung der Plethysmotherapie bei verschiedenen Funktionszuständen des Kreislaufes (vor Gabe von Hydergin®, Nembutal®, Alloferin® [oben] und nach Gabe dieser Medikamente [unten]) wiedergegeben. In Kanal 1 sind jeweils der Druck in der Kammer (= Umgebungsdruck des Hundes), in Kanal 2 der Beatmungsdruck, in Kanal 3 der linksventrikuläre Druck, in Kanal 4 der zentralvenöse Druck aufgeführt. Unter den Registrierungen sind die momentanen Herzminutenvolumina in Litern/Min. aufgetragen. Das HZV wurde mit der Kälteverdünnungsmethode bestimmt. Der Druckaufnehmer im linken Ventrikel war temperaturempfindlich. Er zeigt bei jeder Injektion kalter Kochsalzlösung zur HZV-Bestimmung eine Abweichung seines elektrischen Signals nach zu niedrigen Druckwerten.

Im oberen Teil der Registrierung (vor Medikamentengabe) wird durch die Wirkung der Plethysmotherapie eine Steigerung des Herzminutenvolumens auf über den doppelten Wert erreicht. Nach Gabe der aufgeführten Medikamente ist der enddiastolische Ventrikeldruck angestiegen und das HZV gegenüber dem Kontrollwert (siehe obere Registrierung = 4.2, lit/min) um etwa 10 % abgefallen (Zeichen einer Myokardinsuffizienz?). Auch in diesem Falle erwirkt die Plethysmotherapie passager einen deutlichen HZV-Anstieg. Dabei steigt der diastolische Ventrikeldruck aber weiter an (im Gegensatz zum oberen Registrierbeispiel), d.h. die Zeichen der Myokardinsuffizienz nehmen zu, bis dann das in der Zeit geförderte Volumen wieder abnimmt und es schließlich innerhalb der ersten 3 Minuten zum Herzversagen (wahrscheinlich Kammerflimmern durch Überdehnung) kommt.

Abb. 14. Zwei benachbarte Lungensepten (S) mit Kapillaren (K) und bindegewebigem Interstitium (I); dazwischen der Alveolarraum (A) mit granulären Strukturen (†), möglicherweise aggregiertes "surfactant"-Material.

Vergrößerung: 1 : 10.500

Gewebsproben aus Versuch 16

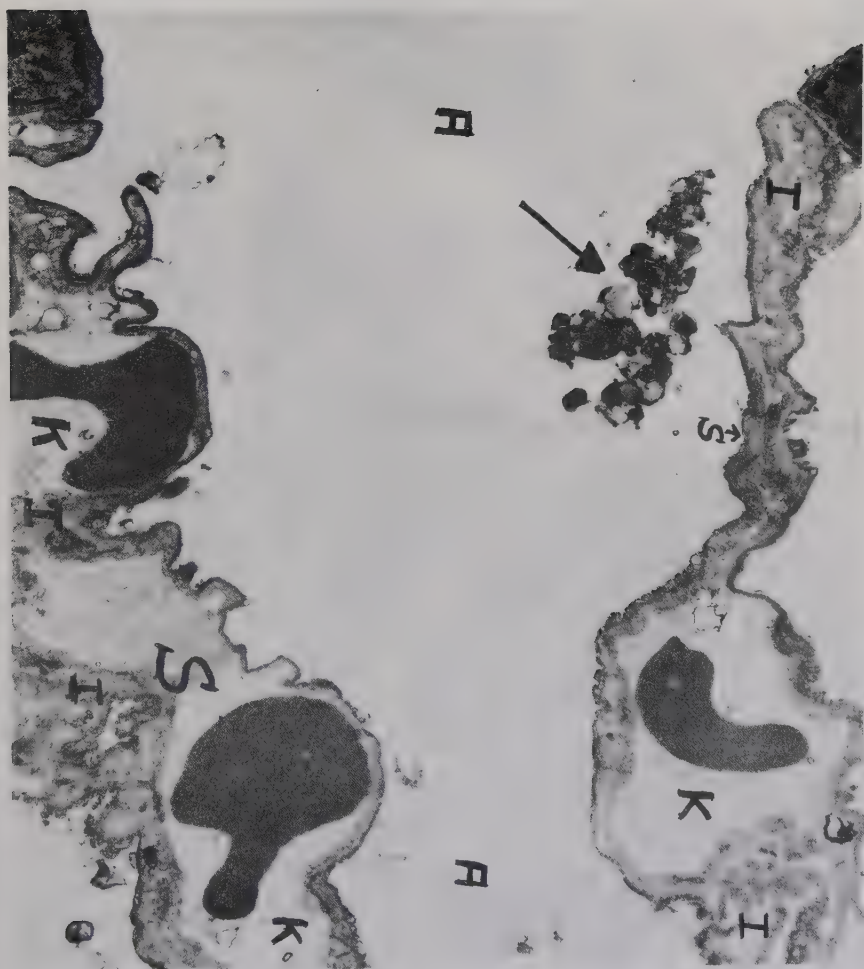


Abb. 15. Zwei konfluierende Septen (S) mit Kapillaren (K) und etwas verdichtetem Interstitium (I). Bei (N) eine entseicherte Nischenzelle (Pneumocyt II.), degranuliert und vakuolisiert. In ihrem Kerngebiet eine große Vakuole (*). Alveolarlumen (A),
Vergrößerung: 1 : 17,500
Gewebsproben aus Versuch 16

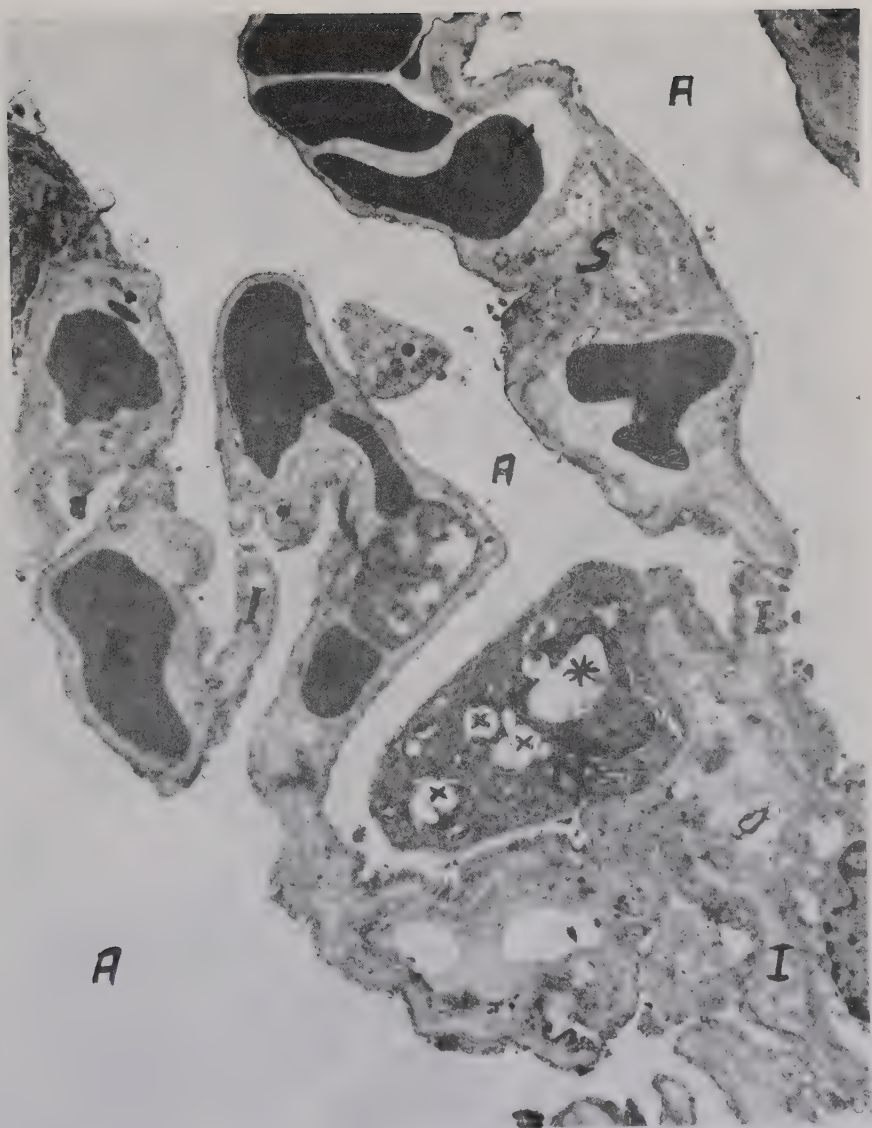


Abb. 16. Zwei konfluierende Septen (S) mit Kapillaren (K) und etwas verdichtetem Interstitium (I). Bei (N) eine entspeicherte Nischenzelle (Pneumocyt II.), degranuliert und vakuolisiert. In ihrem Kerngebiet eine große Vakuole (*). Alveolarlumen (A).

Vergrößerung: 1 : 10.500

Gewebsproben aus Versuch 16

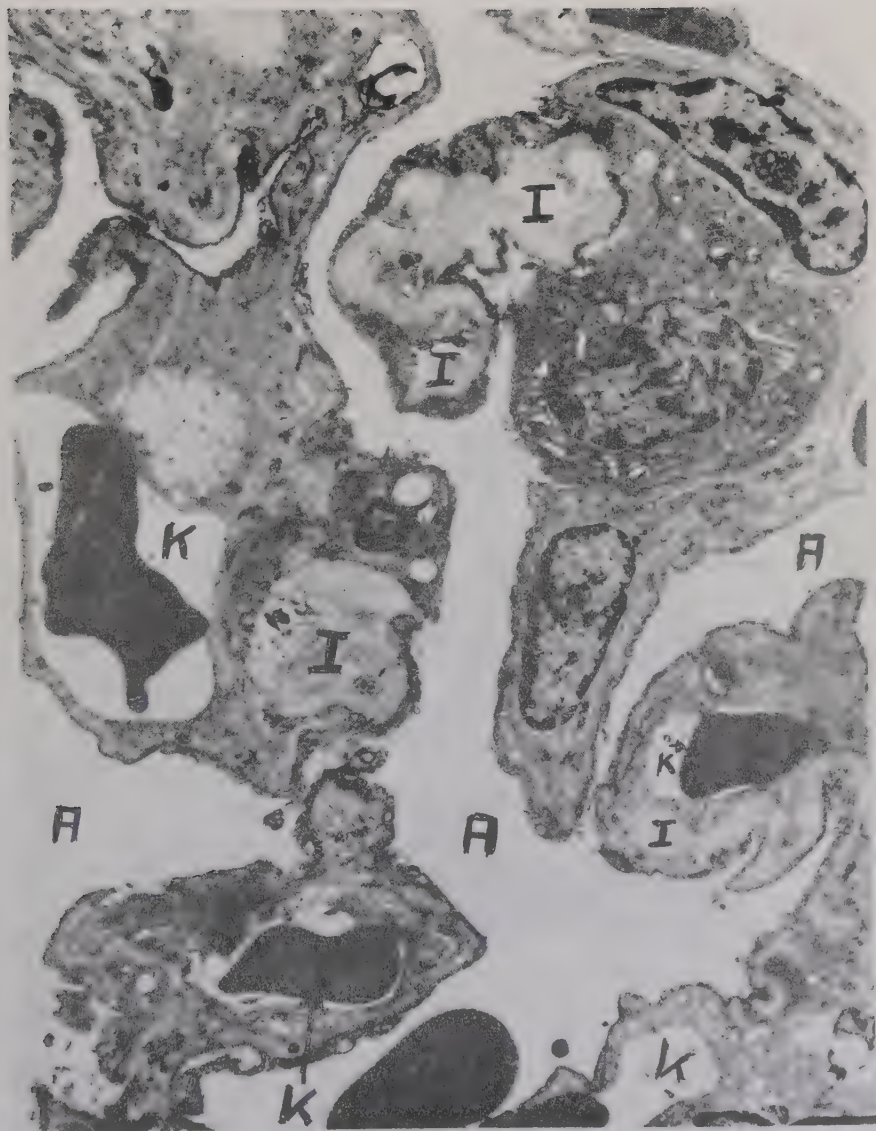


Abb. 17. Degranulierte Nischenzelle (N) mit einigen Vakuolen. Alveolarlumen (A), Kapillaren (K).

Vergrößerung: 1 : 10.500

Gewebsproben aus Versuch 16

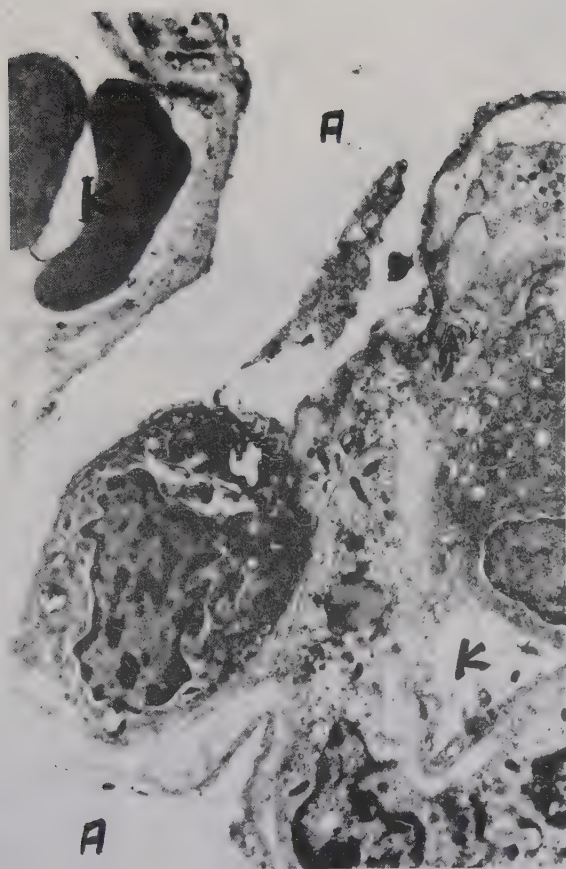


Abb. 18, Alveolarsepte mit Kapillaren (K), erweitertem Interstitium (I) und Anschnitten von Nischenzellen (N), die aufgelockerte Fetteinschlüsse, aber keine typischen "lamellar bodies" enthalten. Alveolarlumen (A).
Vergrößerung: 1 : 465.000
Gewebsprobe aus Versuch 16

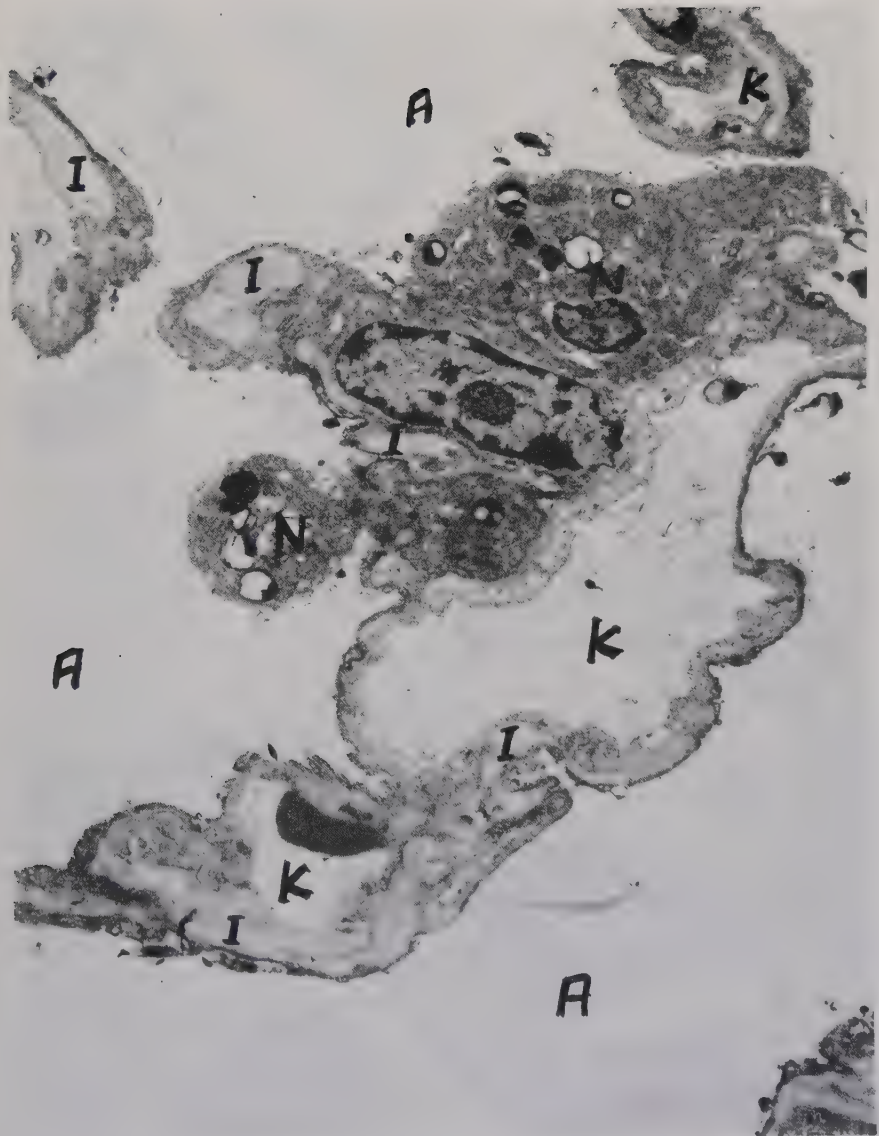


Abb. 19. Verbreiterung der Blut-Luft-Schranke durch Verbreiterung des bindegewebigen Interstitiums (I) und Vermehrung der kollagenen (x) und elastischen (*) Strukturen in diesen Räumen. Endothel (E), Alveolarepithel (AE), Kapillare (K) und Alveolarlumen (A).

Vergrößerung: 1 : 10.500

Gewebsprobe aus Versuch 16

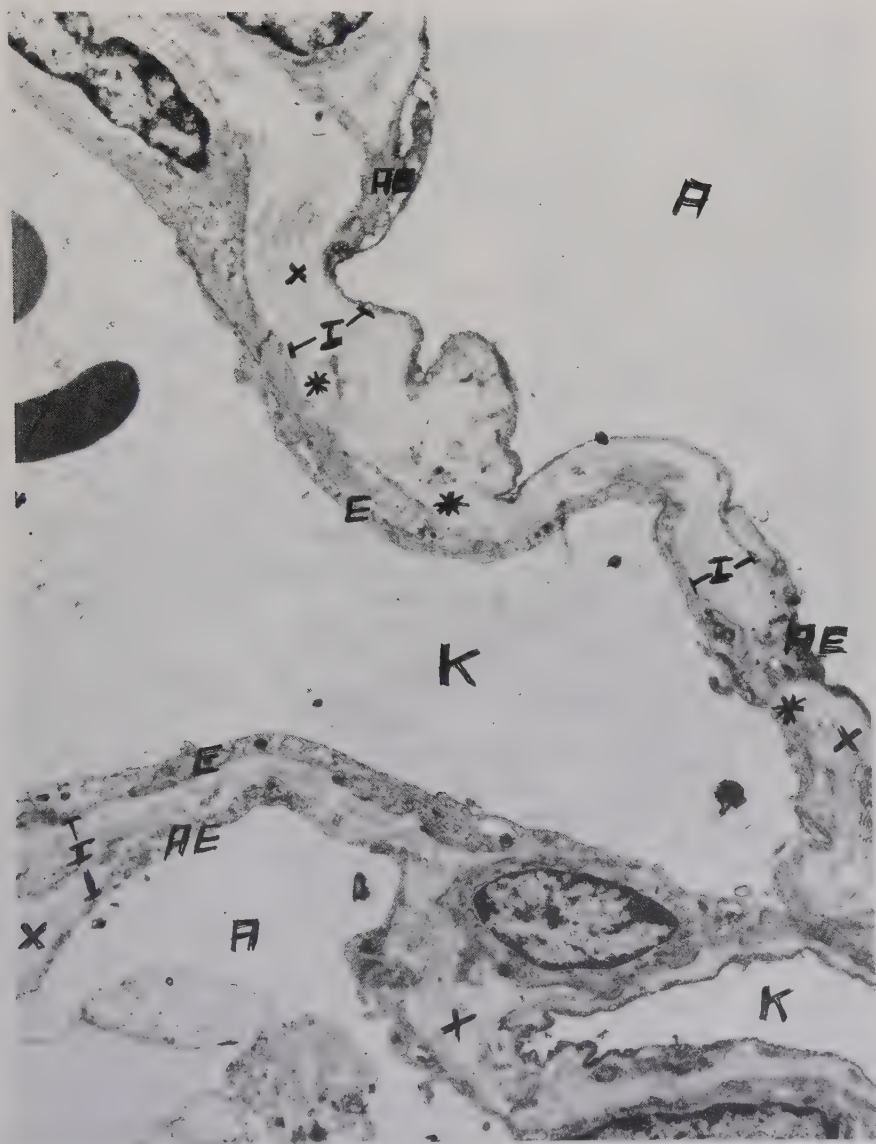


Abb. 20. Verbreiterung der Blut-Luft-Schranke durch Verbreiterung des bindegewebigen Interstitiums (I) und Vermehrung der kollagenen (x) und elastischen (*) Strukturen in diesen Räumen. Endothel (E), Alveolarepithel (AE), Kapillare (K) und Alveolarlumen (A).

Vergrößerung: 1 : 465.000

Gewebsprobe aus Versuch 16

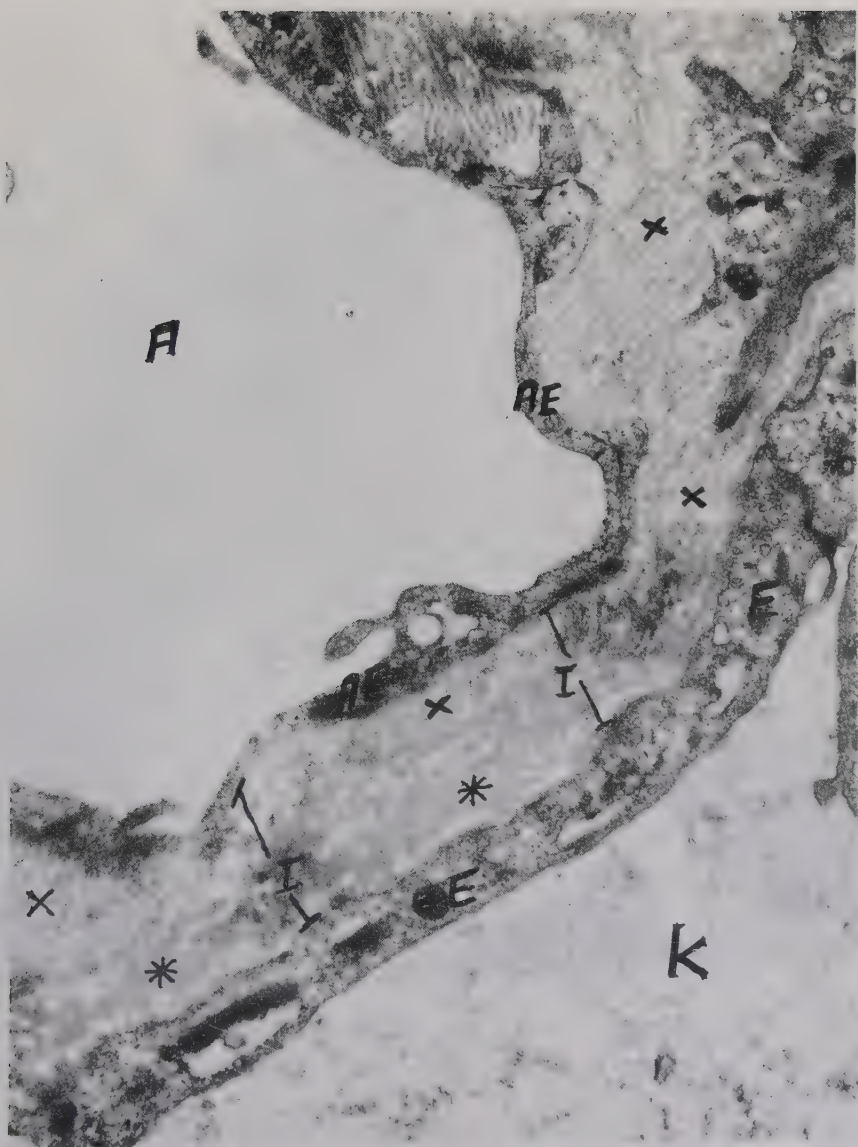
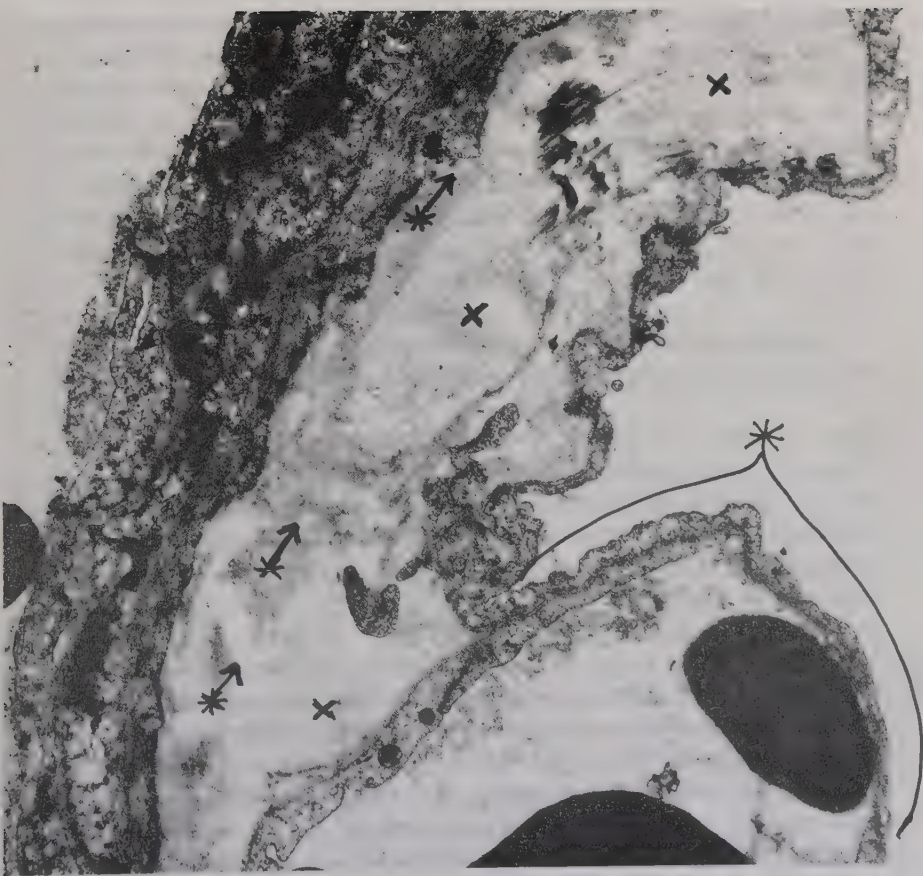


Abb. 21. Septumabschnitt mit unveränderter Blut-Luft-Schranke (*), aber zahlreichen elastischen ($\frac{f}{x}$) und kollagenen (x) Fasern.

Vergrößerung: 1 : 28,000

Gewebsprobe aus Versuch 16



DISKUSSION

Die hier vorgelegten Befunde zeigen, daß ein rascher periodischer intrathorakaler Druckwechsel unter den besonderen Bedingungen einer "Diffusionsatmung" die CO_2 -Elimination aus dem Bronchoalveolarraum in einem Ausmaße erleichtert, daß die Periode der "Apnoe" von 45 Minuten (27) bzw. 60-90 (80) auf bis zu 7 Stunden verlängert werden kann. Aber auch danach zwingt nicht immer die Hyperkapnie zum Umsetzen auf eine maschinelle normofrequente Ventilation, sondern in Übereinstimmung mit der Literatur (38) stehen dann metabolische Störungen im Vordergrund. JOELS et al. (41) fanden bei lang anhaltender und ausgeprägter Hyperkapnie eine Erschöpfung der Pufferkapazität unter Ausbildung einer metabolischen Azidose. Diese Beobachtung wurde auch von anderen Untersuchern bei Anwendung der Diffusionsatmung beschrieben (32, 38, 41, 52) und überwiegend auf die gegenseitige Beeinflussung der O_2 - und CO_2 -Bindungskapazität des Hb bzw. des Gesamtblutes zurückgeführt.

Es ist allerdings anzunehmen, daß die Ursache der metabolischen Azidose bei unseren Versuchen in einem anderen Wirkungsmechanismus zu suchen ist.

Während für den O_2 -Zustrom zur Alveole die Erklärung früherer Autoren (4, 5, 27, 32, 38, 41, 80) weiterhin überzeugend bleibt, daß nämlich die treibende Kraft in dem durch die O_2 -Aufnahme ins Blut entstehenden O_2 -Partialdruckgradienten zwischen Insufflationsort und Alveole zu suchen ist, bleibt die Deutung des Wirkungsmechanismus der CO_2 -Eliminierung unter diesem Verfahren Gegenstand der Spekulation.

1971 erklären JONZON et al. (42) die CO_2 -Elimination unter hochfrequenter Ventilation bei 60-100 Atemzügen/min (1-2 Hz) mit einer Verminderung des Totraumvolumens durch Abnahme des transpulmonalen Druckes und durch eine bifurkationsnahe Lage des Insufflationskatheters. Ihr Insufflationsdruck lag mit 0-12 cm H_2O unter dem unserer letzten Versuche. Erhöhten sie den mittleren Insufflationsdruck oder zogen sie den Insufflationskatheter von der Bifurkation zurück, so bildete sich eine Hyperkapnie aus ohne Änderung des arteriellen P_{O_2} . Die Hyperkapnie soll Folge eines erhöhten Totraumvolumens mit daraus folgender Abnahme der alveolären Ventilation sein. Bemerkenswert ist in diesen Studien das Fehlen metabolischer Störungen, sowie die uneingeschränkte Diurese.

WEST et al. (82) konnten 1961 mit Hilfe einer intrabronchialen Gasflowmeßmethode einen herzsynchronen pulsatischen Gasfluß nachweisen, der innerhalb einer Herzaktion in verschiedenen Lungenabschnitten nicht nur quantitativ unterschiedlich, sondern sogar entgegengesetzt gerichtet sein konnte. Jede Herzaktion verursacht Änderungen des Volumens des intrathorakalen Herz- und Gefäßabschnittes und damit des intrathorakalen Druckes (55, 56, 58, 59, 61). Hierdurch wird das intrapulmonale Gasvolumen lokal komprimiert bzw. dekomprimiert. Es resultiert eine Gasströmung von etwa 5 ml, die aber als Alveolarpumpe zum Gaswechsel kaum ausreichen dürfte.

Jede Blutvolumenverlagerung aus der Peripherie in das Lungengefäßbett geht mit einer Abnahme des intrapulmonalen Gasvolumens einher. Wenn dabei CO_2 nach zentral zum Absorber hin verlagert wird und anschließend, bei einer Verlagerung von Blut in die Peripherie, ein entsprechendes Gasvolumen wieder in die Lunge strömt, dann entspricht eine solche periodische Blutverlagerung einem Atemzyklus mit entsprechendem CO_2 -Auswascheffekt. Ein solches Ereignis könnte vielleicht zur Erklärung der in jedem Versuch nachzuweisenden Schwankungen des PCO_2 und des PO_2 im arteriellen Blut beitragen, die einer progredienten Entwicklung zur Hyperkapnie jeweils überlagert sind.

Als Ursache dieser Blutvolumenverschiebungen sind z.B. eine wechselnd tiefe Relaxation oder Narkose (1, 6) mit zwischenzeitlicher Aktivierung der Skelettmuskelpumpe am Venensystem anzuführen. Dagegen sind Gefäßtonusschwankungen als Motor einer zentripetalen Volumenverschiebung - etwa im Zuge der Temperaturregulation (76) - im Tierversuch nur eine geringe Bedeutung beizumessen (23). Am wachen Menschen soll durch Venentonussteigerung die Hemmung des venösen Rückstromes bei einer intrathorakalen Mitteldrucksteigerung kompensiert werden können. Dieser den Zufluß nach intrathorakal fördernde Vorgang sei durch Narkose auszuschalten (23).

Andererseits kann nicht ausgeschlossen werden, daß an den Schwankungen im PO_2 und PCO_2 über die lange Dauer des Versuches nicht doch intermittierende Atemzüge bei unzureichender Muskelrelaxation oder gar funktionelle Veränderungen an der Alveolarwand durch die fehlende Ventilation oder den hohen O_2 -Partialdruck (11, 15, 18, 19, 20, 25, 29, 38, 43, 50, 51, 53, 54, 62, 67, 70, 71, 81, 83) ursächlich beteiligt sind.

Schon lagerungsabhängige Verschiebungen der Bauchorgane - und hier besonders der Leber - können zu einer Veränderung des Zwerchfellstandes mit erheblichen intrathorakalen Volumenänderungen führen. Über die mehrstündige völlige Inaktivierung steigt der intestinale Gasgehalt und das Zwerchfell steigt zunehmend in den Thoraxraum. Verlaufen diese Volumenänderungen progredient, so ändern sich die Schwingungseigenschaften der intrathorakalen Organe und der gesamten, ihnen angekoppelten umgebenden Strukturen (55, 56, 58, 59). Zur Deutung der über die Versuchsdauer unregelmäßig schwankenden O_2 - und CO_2 -Partialdrucke können also auch Änderungen des intrapulmonalen Gas- bzw. Blutvolumens und ein veränderliches Schwingungsverhalten der Strukturelemente des Brustraumes, sowie Variationen des intrapulmonalen Gasströmungswiderstandes angeführt werden (10, 18, 19, 22, 26, 42, 48, 63, 68, 84, 85).

Außerdem ist ursächlich ein wechselnder intrapulmonaler Shunt mit zeitweilig ausgeprägter lokaler CO_2 -Retention in einigen Lungenarealen bzw. lokaler schlechter O_2 -Aufnahme zu berücksichtigen (27, 38, 50, 51, 68, 84, 86). Dieser intrapulmonale Shunt ist unter reiner O_2 -Zufuhr wie in unseren Versuchen mit bis zu 30 % des pulmonalen Durchflusses etwa 5-mal größer als bei Luftbeatmung (50, 51).

Unter den besonderen Bedingungen der Diffusionsatmung soll schließlich ein interalveolärer P_{CO_2} -Gradient einen Anstieg des P_{CO_2} im arteriellen Blut sogar über den des venösen Blutes ermöglichen (27, 38, 47, 83), den auch wir in unserem Versuch 13 beschrieben haben. Nach KRISTOFFSON (47) soll allerdings die Tatsache von größerer Bedeutung sein, daß das O_2 -beladene Hämoglobin als stärkere Säure die Dissoziation von H_2CO_3 zurückdrängt und so eine verstärkte CO_2 -Freisetzung im arteriellen Blut fördert.

Zum Wirkungsmechanismus der schwingungsoptimierten Diffusionsatmung: Es wäre zunächst zu erwägen, ob die Druckwechselanregung bei 20-25 Hz noch als hochfrequente Ventilation zu erklären ist. Während bei Hunden noch Hechelfrequenzen bis 300 Perioden/min (5 Hz) beobachtet werden (ALBERS, persönliche Mitteilung) und damit die Versuchsbedingungen von JONZON et al. (42) über den Vorgang einer Hechelatmung als Grenzfall einer Ventilation erklärt werden können, scheint eine 4-5-mal raschere, periodische Volumenverschiebung über die gesamte Strecke vom Insufflationsort bis in die Alveolen et vice versa

in dem von uns verwandten geschlossenen System nicht mehr vorstellbar. Schon der Vergleich der vom Schwinger (50 cm^3) bzw. von der Exzenterpumpe (100 cm^3) verschobenen Volumina mit dem geschätzten intrapulmonalen Gasvolumen schließt einen solchen Volumenwechsel bis in den Alveolarraum aus. Vielmehr ist unter dieser Anregungsform das gesamte intrapulmonale Gaskompartiment als ein geschlossenes System mit elastischer Berandung zu verstehen, deren Gasinhalt rhythmisch komprimiert und beschleunigt wird (24).

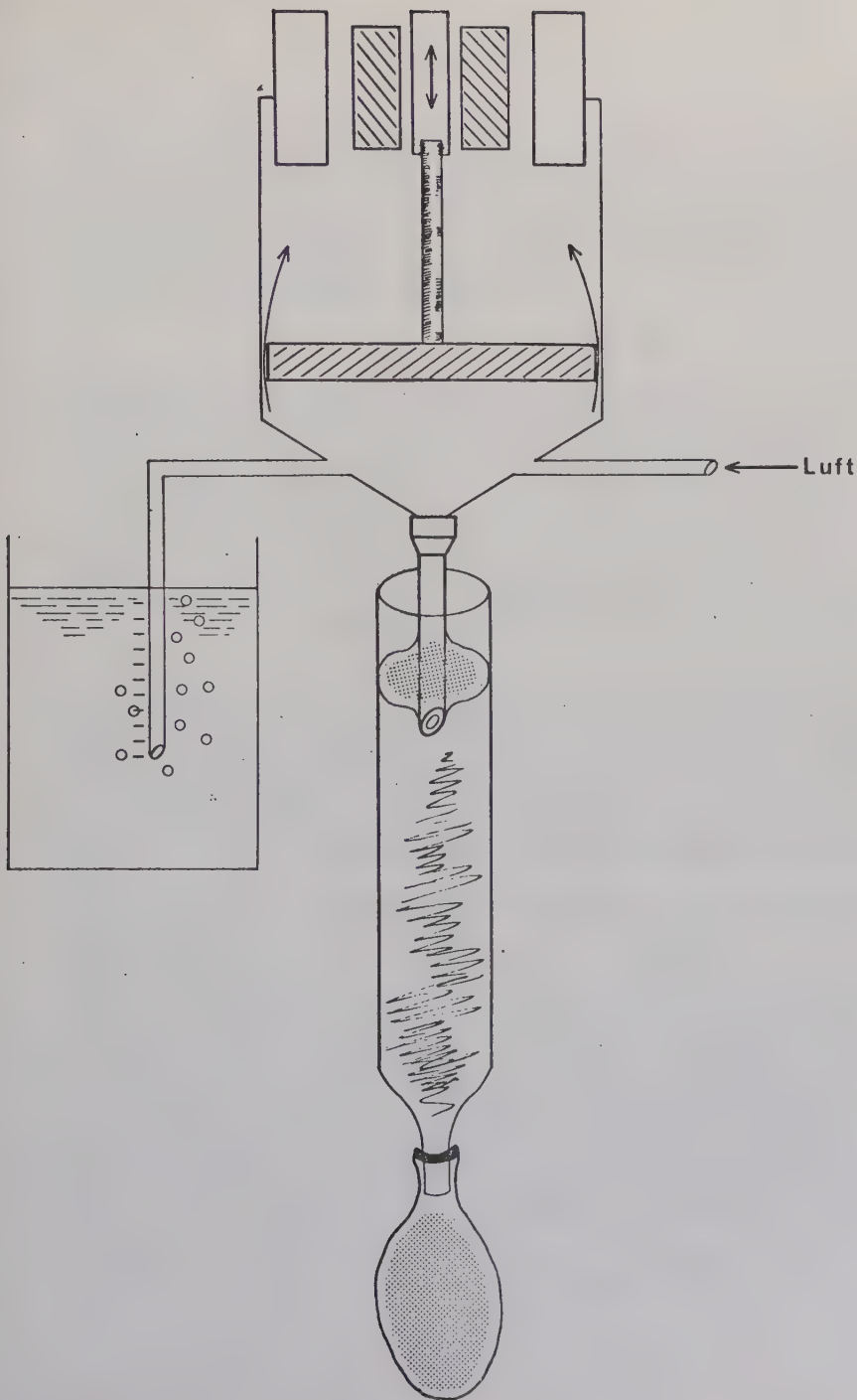
Um den Mechanismus dieses Gaswechsels zu veranschaulichen, wurde folgender Modellversuch durchgeführt (Abb. 22): Ein "elektrodynamischer Leistungsschwinger" mit angeschlossenem Schwingkolben von ca. 100 cm^2 Fläche erzeugte ein Wechselvolumen von ca. 50 cm^3 in einem Zylinder für Frequenzen zwischen 20 und 40 Hz. An den Zylinder war ein Trachealtubus angeschlossen, der in einem Glasrohr mit 3,5 cm Durchmesser mit Hilfe des stark geblähten Ballons dicht eingepaßt war. Das untere Ende des Glasrohres war dünn ausgezogen ($\emptyset = 7 \text{ mm}$) und trug an der freien Öffnung einen Luftballon, der ein Modell für die Elastizität der Berandung (Thoraxwand bzw. Zwerchfell) darstellte. Das System wurde über ein Wasserschloß mit einem Vordruck von ca. $10 \text{ cm H}_2\text{O}$ beaufschlagt.

Zu Beginn der Versuche war der Schwinger abgeschaltet. Der Ballon wurde so weit mit Rauch gefüllt, daß nach Druckausgleich mit dem System das Glasrohr etwa halb mit Rauch gefüllt war. Da der Rauch schwerer als Luft ist, blieb er undurchmischt im unteren Teil des Rohres liegen.

Nach Einschalten des Schwingers setzte sofort eine intensive Druckmischung und Verwirbelung des gesamten Inhalts des Rohres ein. Bei vollständiger Rauchfüllung des Systems erkannte man deutlich ein Entweichen des Rauches aus den Undichtigkeiten zwischen Kolben und Zylinder (). Diese Undichtigkeiten entsprachen der Wirkung des CO_2 -Absorbers. Zu verschiedenen Zeiten nach Einschaltung des Schwingers wurden Aufnahmen von dem System gemacht. Nach ca. 5 sec war der Rauch im Rohr bereits vollkommen verteilt und stark verdünnt. Nach ca. 15 sec Schwingungen waren nur noch geringe Spuren von Rauch in dem System verblieben.

Zur qualitativen Erklärung dieses Vorganges können die bei hohen Wechselgeschwindigkeiten auftretenden nichtlinearen Effekte dienen. Bei Wechselgeschwin-

Abb. 22. Modellversuchsanordnung zum Nachweis schwingungsinduzierter Gas-
teilchenaktivierung. In ein 45 cm langes Glasrohr mit einer lichten
Weite von 35 mm, das unten bis auf eine Lumenweite von 7 mm
eng zuläuft, wird aus einem unten übergestülpten rauchgefüllten
Luftballon eine Rauchwolke eingelagert. Der Rauch ist schwerer als
Luft. Nach einigen wallenden Bewegungen an der Rauch-Luft-Grenze
lagert sich die Wolke ruhig am unteren Rohrende ab. Sie verharzt,
soweit erkennbar, unverändert über viele Minuten.
Ein in das obere Rohrende dicht eingepaßter Endotrachealtubus
stellt die Verbindung zu einem elektrodynamischen Schwinger her.
Seitlich wird Luft in das System insuffliert. Über ein "Wasser-
schloß" wird der mittlere Druck auf 10 cm H₂O eingestellt.
Mit Beginn der Anregung durch den Schwinger wird die Rauchwolke
in wenigen Sekunden zerwirbelt. Ein Rauch-Luft-Gemisch entweicht
durch die Undichtigkeit zwischen Kolben und Zylinder und über das
Wasserschloß.



digkeiten über 1 m/s wird ein nichtlinearer Widerstand wesentlich, der durch Strahlbildung zustande kommt. Eine Gassäule schwingt in diesem Geschwindigkeitsbereich nicht mehr reversibel, d.h. die Luftteilchen gelangen nach einer vollen Schwingungsperiode nicht mehr an ihren Ausgangspunkt zurück, sondern wandern aufgrund ihrer relativ hohen kinetischen Energie in Form von Wirbelungen ein Stück gegen die bereits zurückschwingende Gassäule an (U. INGARD, J. Acoust. Soc. Am. 25, 1035 (1953)).

Hierdurch wird eine außerordentlich intensive Durchmischung der gesamten Gassäule bewirkt. Die Verbesserung des Gaswechsels gegenüber der reinen Diffusionsatmung läßt sich durch Vergleich der freien Weglängen in beiden Fällen abschätzen. Die freie Weglänge bei der Brown'schen Molekularbewegung liegt in unverdünnten Gasen bei 30° C in der Größenordnung von 1 Å. Die Reichweite der Gaswirbel ist bei den verwandten Wechselgeschwindigkeiten größenordnungsmäßig 1 cm. Der Durchmischungsvorgang ist also bei der Schwingatmung etwa um den Faktor 10⁸ gegenüber der Diffusionsatmung verbessert.

Bei dieser Deutung des Wirkungsmechanismus der hochfrequenten Anregung als einem gleichmäßigen Durchmischungsvorgang des gesamten intrapulmonalen Gasvolumens auf der Basis einer Turbulenzerzeugung im Bronchoalveolarsystem wäre die Wirksamkeit des intrapulmonalen Gasaustausches weitgehend unabhängig vom Totraumvolumen, da nun im gesamten intrapulmonalen Gaskompartiment überall gleiche Partialdrucke für Sauerstoff und CO₂ herrschen müßten.

Bei Anhäufung einer Komponente des insufflierten oder zu eliminierenden Gasgemisches im System kommt schließlich jeder weitere Gaseinstrom zum Erliegen. Würde z.B. ein O₂-N₂-Gemisch insuffliert, dann verbliebe nach Äquilibrierung des Körpers mit Stickstoff dieser in den Alveolen zurück, während der O₂ ins Blut überträte. Mit der Stickstoffanreicherung in den Alveolen stiege der N₂-Partialdruck, bis er schließlich dem Insufflationsdruck angeglichen wäre. Ein Gaseinstrom fände nicht mehr statt, bis die Lungen durch eine Expiration entleert würden. Daher haben alle Untersucher vor Beginn der Diffusionsatmung während etwa 30 Min. mit reinem O₂ beatmet, um Stickstoffreste aus der Lunge auszuwaschen (Denitrogenation: 4, 14, 27, 32, 40, 41, 47, 79, 80).

JONZON et al. (42) konnten ein Außenluftgemisch insufflieren, da ihr Beatmungstyp einer mittelschnellen Hechelatmung gleichzusetzen ist. Auch MELTZER (65, 66) insufflierte bei seiner bifurkationsnahen Bronchialgasspülung Luft, denn diese Methode entspricht einem großvolumigen Gasaustausch durch Spülung im Überschuß, nicht aber einer Diffusionsatmung.

Trotz Insufflation reinen O_2 lagen unsere maximalen arteriellen P_{O_2} -Werte stets unter 500 mm Hg, und diese höchsten Werte konnten auch nur für kurze Perioden gehalten werden. Die theoretisch maximal zu erreichenden P_{O_2} -Werte liegen dagegen nach Abzug des P_{CO_2} und des Wasserdampfdruckes um 600 mm Hg (36). Die Ursache dieser Diskrepanz ist zum Teil in der zu Versuchsbeginn nicht erreichten vollständigen Stickstoffauswaschung zu suchen (36). Eine ursächliche Rolle mögen weiterhin die Auswirkungen der Narkose und Muskelrelaxation auf das Ventilations-Perfusionsverhältnis (1, 14, 23, 27, 39, 40, 46, 71), der unter reiner O_2 -Zufuhr zunehmende intrapulmonale Shunt (86), die Verschiebung der O_2 -Dissoziationskurve nach rechts durch die respiratorische Azidose (Bohreffekt) nach Anstieg des P_{CO_2} (27, 32, 35, 36, 83) und eine Ausbildung kleinerer atelektatischer Bereiche (21, 35) spielen. Kreislaufveränderungen unter Diffusionsatmung (9, 79), unter künstlicher Beatmung allgemein (10, 81) wie unter Narkosebedingungen (6), bei Hyperkapnie (12, 16, 23, 39) wie unter hohen O_2 -Partialdrücken (37) und schließlich bei pulmonalen mikro-embolischen Prozessen (7), wie sie unter unseren Versuchsbedingungen mit mehreren venösen Kathetern immer zu erwarten sind, tragen ebenfalls zu einer Beeinträchtigung des Ventilationsperfusionsverhältnisses mit Zunahme des intrapulmonalen Shunts bei.

Eine ausreichende CO_2 -Elimination war in unseren letzten Versuchen bei einem mittleren Insufflationsdruck zwischen 12 und 15 cm H_2O zu erreichen. Dabei sank zunächst der P_{Aorta} offensichtlich als Folge einer Behinderung des venösen Rückstromes zum Herzen auf Werte um 60-70 mm Hg ab. Nach Angleichung des zentralen Venendruckes an den intrathorakalen Druck durch Volumengaben (zunächst Plasmaexpander, später Glucose- bzw. Elektrolytlösungen) kehrte der arterielle Druck zum Ausgangswert zurück. Der mittlere Insufflationsdruck wurde von uns mit etwa 14 cm H_2O so hoch gewählt, weil in diesem Druckbereich eine optimale Aufdehnung des Bronchoalveolarbaumes (Verhinderung von Atelektasen) (63, 73) und eine optimale Streckung des Lungengefäßsystems (bei ge-

ringstem Strömungswiderstand) (10, 22) zu erwarten ist.

Diese Aufhebung des Lungenparenchyms wurde mit einer empfindlichen Behinderung des venösen Rückstromes zum rechten Herzen erkaufte. Die als Therapie sich anbietende weitere Auffüllung des Kreislaufsystems führte zu einer gesteigerten peripheren kapillären Filtration, deren empfindlichste Folge wahrscheinlich die Entstehung eines Hirnoedems war (bisher feingeweblich nicht untersucht). Es mag die um Stunden verzögerte Aufwachphase der Versuchstiere und die geringe Dosis an Narkotika, die die Tiere brauchten, erklären. Weiterhin darf das Fehlen der physiologischen rhythmischen Afferenzen aus der Pleura und aus Lungenrezeptoren als Ursache cerebraler Ausfallserscheinungen nicht unberücksichtigt bleiben (3, 14, 18, 27, 40, 45, 69).

ROTH et al. (72) fanden unter Diffusionsatmung ebenfalls einen auffallend geringen Verbrauch an Narkotika und eine verzögerte Aufwachphase. Sie deuteten den Vorgang als CO_2 -Narkose. Nun weisen aber SHOCK und SOLLIG (77) darauf hin, daß eine CO_2 -Retention gerade einen zentralnervösen Reiz darstellen, und zwar umso stärker, je höher die O_2 -Konzentration im angebotenen Gasgemisch ist. Die hohen O_2 -Drucke im Gewebe in unseren Versuchen sollten die P_{CO_2} -Drucke im Blut und im Gewebe wegen der stärkeren Azidität des O_2 -beladenen Hb anheben und somit Garant eines starken CO_2 -Reizes sein. Außerdem konnte die Bedeutung einer CO_2 -Narkose ex iuvantibus eingeschränkt werden, da sich 15-20 Min. nach einer durch Lasix ausgelösten profusen Diurese der Bewußtseinszustand und die motorische Aktivität der Tiere entscheidend besserten. Auch war schon wenige Minuten nach Abschluß der Diffusionsatmung eine vorher bestehende Hyperkapnie durch maschinelle Beatmung beseitigt.

Unter der Wirkung von Lasix sinkt noch vor Einsetzen der Diurese das intrapulmonale Blutvolumen ab (8). Hierfür ist eine Verlagerung in die Peripherie bei abnehmendem Venendruck ursächlich verantwortlich zu machen, was der Ausschwemmung des Hirnoedems förderlich ist. Über die folgenden 12-24 Stunden fanden wir dann eine gegenüber der Norm gesteigerte Diurese als Zeichen einer Ausschwemmung der im Versuch eingelagerten Oedeme.

Diese Oedeme in allen extrathorakalen Körperabschnitten können als Erklärung für die progredient sich verstärkende Neigung zur metabolischen Azidose ange-

führt werden. Allerdings trägt außer der oedematösen Erweiterung der O_2 - und CO_2 -Diffusionsstrecke im Gewebe auch ein initiales und terminales (12, 16, 23, 37, 39, 40, 42, 79, 81) Absinken des Herzzeitvolumens zur Ausbildung der metabolischen Azidose bei. Für eine anhaltende periphere Minderperfusion bei nicht adäquatem Herzminutenvolumen spricht die gegen Ende des Versuches häufig große arteriovenöse Sauerstoffdifferenz. Zur Einschränkung des HZV mag die fehlende Unterstützung des venösen Rückstromes durch die Muskel- (Relaxation) (32, 38, 41, 52) und Atempumpe (71) beigetragen haben.

Auch eine gewisse Einschränkung der Pufferkapazität durch infusionsbedingte Hämodilution mag ursächlich zur metabolischen Azidose beigetragen haben, obwohl mit allen infundierten Lösungen adäquate Pufferdosen gegeben wurden.

HOLMDAHL (38) schließt 1956 die Möglichkeit einer CO_2 -Elimination unter reiner O_2 -Insufflation aus. Eine ausreichende alveolo-bronchiale CO_2 -Strömung gegen den bronchoalveolären O_2 -Einstrom entlang dem CO_2 -Partialdruckgradienten zwischen Alveole und Außenluft könne ohne periodische Volumenschwankungen der Alveole mit der Ventilation nicht vor Erreichen extrem pathologischer P_{CO_2} -Werte einsetzen. Jedoch erst etwa nach einer Stunde fand HOLMDAHL (38) arterielle P_{CO_2} -Werte von 376 mm Hg.

Diese lange Einstellzeit soll durch die hohe Pufferkapazität des Blutes und aller wässrigen Kompartimente für CO_2 besonders in Abhängigkeit vom P_{O_2} zu erklären sein (17, 31, 38, 41, 75). SHAW (75) fand bei CO_2 -Beatmung erst nach 2 Stunden eine Äquilibration des Gewebs- P_{CO_2} mit dem CO_2 -Partialdruck im angebotenen Gasgemisch. Nach COHEN und SCHWARTZ (20) kommt bei der Erhaltung der Pufferkapazität des Plasmas für CO_2 der Nierenfunktion eine zentrale Bedeutung zu. Nun fanden wir unter der Diffusionsatmung eine starke Einschränkung der Diurese bis zur Anurie. Die blutchemischen Untersuchungen geben wenig Aufschluß über eine Einschränkung der Nierenfunktion, so daß an dieser Stelle keine Wertung der Bedeutung der Pufferkapazität für unsere Versuchsbedingungen gegeben werden kann, zumal die mit den großen Infusionsvolumina und dem erhöhten Venendruck entstehenden Oedeme die Beurteilung des interstitiellen Kompartiments erschweren.

Der Wirkungsmechanismus der Antidiurese für das von uns angewandte Verfahren ist am ehesten in einer Abnahme des intrathorakalen Blutvolumens durch den hohen mittleren Insufflationsdruck zu suchen (33). Allerdings scheint die Antidiurese jede Form von Diffusionsatmung zu begleiten (27, 41, 42, 46). Nicht in jedem Falle der in der Literatur beschriebenen Verfahren war der mittlere Insufflationsdruck so weit über die Norm erhöht, daß eine Abnahme des intrapulmonalen Blutvolumens angenommen werden kann. Daher darf eine Aktivierung des vegetativen Nervensystems durch eine Hyperkapnie (2, 16, 32, 34, 38, 39, 77, 79) und durch pleurale Afferenzen als Antwort auf unphysiologische intrathorakale Druckabläufe (2, 3, 42, 73) mit Auswirkungen auf Herz- und Kreislauffunktion (10, 18, 27, 32, 40, 47, 72, 79, 86) und auf die Nierendurchblutung nicht unberücksichtigt bleiben. Es erscheint erwähnenswert, daß die Methode HFPPV (42) keine Einschränkung der Diurese zeitigte. Bei einer raschen Wechseldruckanregung zwischen 1.0 und 1.5 Hz konnte der intrapulmonale Mitteldruck im Bereich dessen bei einer Engströmbeatmung gehalten werden. Diese Beobachtung weist auf die hervorragende Bedeutung des intrapulmonalen Mitteldruckes, weniger aber der phasischen Druckabläufe, als Determinante der Diurese hin. Dagegen kann bei den geringen notwendigen Dosen an Narkotika von dieser Seite keine wesentliche antidiuretische Wirkung ausgehen (13).

Der in Versuch 17 mit der Plethysmothérapie gezeigte Weg zur Förderung des venösen Rückstromes über eine rhythmische Kompression des Gesamtkörpers verspricht, eine leicht anwendbare Alternative zu der bisher notwendigen Infusionstherapie zu sein. Damit wäre die Gefahr der peripheren Oedementstehung gebannt. Allerdings ist noch nicht vorauszusagen, welche Auswirkungen das Verfahren auf den Hirnkreislauf hat, da im geschlossenen Schädel der Wechseldruck nicht auf die Mikrozyrkulations- und Venenstrecke einwirken kann. Zumindest werden sich der initiale und der terminale Abfall des Herzminutenvolumens günstig auf die Hirndurchblutung auswirken.

Morphologie: Das Ergebnis der morphologischen Untersuchungen zur Frage des Traumas der Druckwechselanregung zeigt eine Abhängigkeit von der Dauer der Anwendung. In einer vorangehenden Untersuchung (FRANK et al. (30)) hatten wir nach 2-5-stündiger Druckwechselbeatmung keinerlei morphologische Hinweise auf mechanische Gewebszerstörungen gefunden. Insbesondere sahen wir keine Ge-

webszerreißungen, Blutungen, Veränderungen des Surfactants (7, 19, 50, 51, 64, 73) oder der ihn produzierenden Pneumozyten. Auch in den hier vorgelegten morphologischen Befunden nach intermittierender Anwendung selbst über 30 Stunden konnten Gewebsszerreißungen nicht nachgewiesen werden. Die Verbreiterung der alveolokapillaren Diffusionsstrecke durch ein interstitielles Oedem, durch Einlagerung von Glucosaminen, Kollagen und von elastischem Bindegewebe sind nicht unbedingt als Folge eines mechanischen Traumas zu verstehen, zumal Zeichen eines Gewebsabbaus als Abraumprozeß nach stattgehabtem mechanischem Trauma fehlten. Diese Veränderungen können ebenso als typisch für die Langzeitbeatmung mit reinem Sauerstoff verstanden werden (11, 15, 29, 49, 50, 51, 67, 70, 74).

Aber wenn auch in der Literatur solche Lungenveränderungen als typische Sauerstoffintoxikationszeichen nach Langzeitbeatmung mit reinem O₂ beschrieben werden, ist doch nicht mit Sicherheit auszuschließen, daß die hier beschriebene Variante der Diffusionsatmung durch die superponierte Druckwechselanregung bei hohen Druckwechselamplituden im Sinne eines chronischen mechanischen Traumas ohne sichtbare Gewebsszerreißung einen zusätzlichen Schaden setzt (7, 28, 44, 78).

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird ein Verfahren der schwingungsoptimierten Diffusionsatmung vorgestellt, mit Hilfe dessen bei Atemstillstand die CO_2 -Elimination aus den Alveolen beschleunigt wird. Unter Insufflation reinen Sauerstoffs bei einem Mitteldruck von 10-14 cm H_2O wurden durch einen Elektromagnetschwinger intrapulmonale Druckschwingungen von 24 Hz bei einer Druckwechselamplitude zwischen 10 und 20 mm Hg erzeugt. Anhand von 9 Versuchsprotokollen wurde der CO_2 -eliminierende Effekt dieses Verfahrens über 3-7 Stunden gezeigt.

In einem chronischen Versuch über 11 Tage wurde in 5 Einzelversuchen das Verfahren insgesamt 30 Stunden lang eingesetzt. Anschließend wurde das Lungengewebe elektronenoptisch untersucht. Es fand sich eine vermehrte Einlagerung von Kollagenen und elastischem Bindegewebe.

In Übereinstimmung mit der Literatur bildete sich auch bei dieser Form der modifizierten Diffusionsatmung in allen Versuchen eine Neigung zur metabolischen Azidose heraus. Sie wird als Folge der Behinderung des venösen Rückstromes zum Herzen und des Anstiegs des kapillären Filtrationsdruckes zu erklären versucht. Ursächlich wird hierfür der erhöhte intrapulmonale Mitteldruck verantwortlich gemacht. Der Behinderung des venösen Rückstromes wurde durch Auffüllen des Kreislaufsystems durch Infusionen zu begegnen versucht. In einem Zusatzversuch wurde durch rhythmische Kompression des Körpers die Peripherie zu entleeren versucht. Dieses Verfahren der Plethysmotherapie führte zu einem Anstieg des Herzzeitvolumens über 100 % des Kontrollwertes.

In der Diskussion wird der Wirkungsmechanismus der schwingungsoptimierten Diffusionsatmung anhand eines Modellversuches als eine extreme Steigerung der Eigenbeweglichkeit der Gasteilchen, die zu einer beschleunigten Gasmischung führt, zu erklären versucht.

LITERATUR

1. BALIS, G.U., MONROE, R.R.: The pharmacology of chloralose. *Psychopharmacologia* 6 (1964) 1-30.
2. BARCROFT, J., MARGARIA, R.: Some effects of carbonic acid on the character of human respiration. *J. Physiol. (Lond.)* 72 (1931) 175-185.
3. BARRY, D.T.: Afferent impressions from the respiratory mechanism. *The J. Physiol. Vol. XLV*, 1912-1913.
4. BARTLETT, R.G.: Evidence for "diffusion respiration" in rhythmic breathing. *J. Appl. Physiol.* 10 (1957) 207-209.
5. BARTLETT, R.G., BRUBACH, H.F., SPECHT, H.: Demonstration of a ventilatory mass flow during ventilation and apnea in man. *J. Appl. Physiol.* 14 (1959) 97-101.
6. BASS, B.G., BUCKLEY, N.M.: Chloralose anesthesia in the dog: a study of drug actions and analytical methodology. *Am. J. Physiol.* 210 (1966) 854-862.
7. BENZER, H., MÖLLER, E., TÖLLE, W.: Fettembolie und Oberflächenspannung in der Lunge. *Anaesthesist* 18 (1969) 133-139.
8. BHATIA, M.L.: Effect of furosemide on pulmonary blood volume. *Brit. Med. J. Vol. II*, 2, Suppl. 89-168, 1969.
9. BOHR, V.C., HELMENDACH, R.H.: Effect of diffusion respiration on duration of vagal cardiac arrest. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 85 (1954) 54-55.
10. BÖHME, H.: Der Einfluß künstlicher Beatmung auf die intrathorakalen Kreislaufabschnitte mit besonderer Berücksichtigung des Lungenkreislaufes. *Anaesthesist* 10 (1961) 184-191.
11. BÖHMER, D.: Fermentuntersuchungen an der sauerstoffgeschädigten, beatmeten Kaninchenlunge. *Acta Anaesthesiol. Scand. Suppl.* 24-28, 1966/67.
12. BROWN, E.B., MILLER, F.: Tolerance of the dog heart to carbon dioxide. *Am. J. Physiol.* 170 (1952) 550-554.
13. BURGER, B.M., HOPKINS, T., TULLOCH, A., HOLLENBERG, N.K.: The role of angiotensin in the canine renal vascular response to barbiturate anesthesia. *Circ. Res.* 38 (1976) 196-202.
14. BUSSE, E.W., PARRY, T.M., GOLDENSOHN, E.S., WHITEHEAD, R.W., DRAPER, W.B.: Alteration of cerebral function in man produced by diffusion respiration and prolonged inhalation of carbon dioxide. *Dis. Nerv. Syst. XIII*(1952) 35-41.
15. CALDWELL, P.R.B., LEE, W.L., SCHILDKRAUT, H.S., ARCHIBALD, E.R.: Changes in lung volume, diffusing capacity, and blood gases in men breathing oxygen. *J. Appl. Physiol.* 21 (1966) 1477-1483.
16. CATHCART, E.P., CLARK, G.H.: The mode of action of carbon dioxide on the blood-pressure. *J. Physiol. (Lond.) XLIX* (1914/15) 302-309.
17. CHRISTIANSEN, J., HALDANE, J.S.: The influence of distension of the lungs on human respiration. *J. Physiol. (Lond.)* 48 (1914) 272-277.
18. CHRISTIANSEN, J., DOUGLAS, C.G., HALDANE, J.S.: The absorption and dissociation of carbon dioxide by human blood. *J. Physiol. (Lond.)* 48 (1914) 244-271.

19. CLEMENTS, J.A., HUSTEAD, R.F., JOHNSON, R.P., GRIBETZ, I.: Pulmonary surface tension and alveolar stability. *J. Appl. Physiol.* 16 (1961) 444-450.
20. COHEN, J.J., SCHWARTZ, W.B.: Evaluation of acid-base equilibrium in pulmonary insufficiency. *Am. J. Med.* 41 (1966) 163-167.
21. COMROE, J.H., DRIPPS, R.D.: Artificial respiration. *J. Am. Med. Ass.* 130 (1946) 381-383.
22. CROTEAU, J.R., COOK, Ch.D.: Volume-pressure and length-tension measurements in human tracheal and bronchial segments. *J. Appl. Physiol.* 16 (1961) 170-172.
23. CULLEN, D.J., EGER, E.I., GREGORY, G.A.: The cardiovascular effects of carbon dioxide in man, conscious and during cyclopropane anaesthesia. *Anaesthesist* 31 (1969) 407-413.
24. DICKHUTH, H.H.: Untersuchung über die intrathorakale Ausbreitung trans-trachealer Schwingungen und ihren Angriffsweg am Herzen. Inaugural-Dissertation, Berlin 1976.
25. DON, H.F., WAHBA, W., CUADRADO, L., KELKAR, K.: The effects of anaesthesia and 100 per cent oxygen on the functional residual capacity of the lungs. *Anaesthesist* 32 (1970) 521-529.
26. DOUGLAS, C.G., HALDANE, J.S.: The capacity of the air passages under varying physiological conditions. *J. Physiol.* Vol. XLV (1912-1913) 236-238.
27. DRAPER, W.B., WHITEHEAD, R.W.: The phenomenon of diffusion respiration. *Anesth. Analg.*, November-December 1949, 307-319.
28. DUDZIAK, R.: Respiratorische Probleme in der Herzchirurgie. *Anaesthesist* 19 (1970) 9-13.
29. FISHER, A.B., HYDE, R.W., PUY, R.J.M., CLARK, J.M., LAMBERTSEN, C.J.: Effect of oxygen at 2 atmospheres on the pulmonary mechanics of normal man. *J. Appl. Physiol.* 24 (1968) 529-536.
30. FRANK, I., NOACK, W., LUNKENHEIMER, P.P., ISING, H., KELLER, H., DICKHUTH, H.H., RAFFLENBEUL, W., JACOBSON, M.: Light- and electron microscopic investigations of pulmonary tissue after high-frequency positive-pressure ventilation (HFPPV). *Anaesthesist* 24 (1975) 171-176.
31. FREEMAN, F.H., FENN, W.O.: Changes in carbon dioxide stores of rats due to atmospheres low in oxygen or high in carbon dioxide. *Am. J. Physiol.* 174 (1953) 422-430.
32. FRUMIN, J., EPSTEIN, R.M., COHEN, G.: Apneic oxygenation in man. *Anesthesiology* 20 (1959) 789-798.
33. GAUER, O.H., HENRY, J.P.: Circulatory basis of fluid volume control. *Physiol. Rev.* 43 (1963) 423.
34. HALDANE, J.S., MEAKINS, J.C., PRIESTLEY, J.G.: The respiratory response to anoxemia. *J. Physiol.* Vol. LII (1918-1919) 420-432.
35. HELLER, M.L., WATSON, T.R.: Polarographic study of arterial oxygenation during apnea in man. *The New Engl. J. Med.* 264 (1961) 326-330.
36. HELLER, M.L., WATSON, T.R., IMREDEY, D.S.: Apneic oxygenation in man: Polarographic arterial oxygen tension study. *Anesthesiology* 25 (1964) 25-29.

37. HILL, L., MACLEOD, J.J.R.: The influence of high pressures of oxygen on the circulation of the blood. Roy. Soc. London, Proceedings 70 (1902) 454-462.
38. HOLMDAHL, M.H.: Pulmonary uptake of oxygen, acid-base metabolism, and circulation during prolonged apnoea. Acta chir. scand. 111 (1950) 421-424.
39. ITAMI, S.: The action of carbon dioxide on the vascular system. J. Physiol. XLV (1912-1913).
40. JOELS, N., SAMUELOFF, M.: The activity of the medullary centres in diffusion respiration. J. Physiol. (Lond.) 133 (1956) 360-372.
41. JOELS, N., SAMUELOFF, M.: Metabolic acidosis in diffusion respiration. J. Physiol. 133 (1956) 347-359.
42. JONZON, A., ÖBERG, P.A., SEDIN, G., SJÖSTRAND, U.: High-frequency positive-pressure ventilation by endotracheal insufflation. From the Institute of Physiology and Medical Biophysics, Biomedical Centre, and the Department of Clinical Physiology, University Hospital, Uppsala, Sweden (1971) Suppl. XLIII Universitetsforlaget I Aarhus.
43. JUST, O.: Zur postoperativen Sauerstofftherapie. Anaesthesist 6 (1957) 307-309.
44. KAPPEY, F., MÖLLER, C.: Respiratorische Probleme nach Thoraxtraumen. Anaesthesist 19 (1970) 328-340.
45. KEUSKAMP, D.H.: Hyperventilation und Gehirnhypoxie. Anaesthesist 14 (1965) 204-210.
46. KOPECKY, F.A., RAYBURN, Ch.J., WHITEHEAD, R.W., DRAPER, W.B.: A study of anuria occurring during apnea under diffusion respiration. Am. J. Physiol. 168 (1952) 131-137.
47. KRISTOFFERSEN, M.B., RATTENBORG, C.C.: Originalien, Apnoische Oxygenation. Anaesthesist 17 (1968) 292-295.
48. KROGH, A., LINDHARD, J.: The volume of the dead space in breathing and the mixing of gases in the lungs of man. J. Physiol. (Lond.) 51 (1917) 59-90.
49. LAVER, M.B.: The oxygen dilemma: From lungs to hemoglobin. J. Anesthesiol. 32 (1970) 1-4.
50. LEE, Ch.-J., LYONS, J.H., MOORE, F.D.: Cardiovascular and metabolic responses to spontaneous and positive-pressure breathing of 100 per cent oxygen at one atmosphere pressure. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 53 (1967).
51. LEE, Ch.-J., LYONS, J.H., KONISBERG, S., MORGAN, F., MOORE, F.D.: Effects of spontaneous and positive-pressure breathing of ambient air and pure oxygen at one atmosphere pressure on pulmonary surface characteristics. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 53 (1967), No. 6.
52. LIST, W.F.: Zur Bronchoskopie in Allgemeinnarkose. Anaesthesist 15 (1966) 356-363.
53. LUNKENHEIMER, P.P., FRANK, I., ISING, H., KELLER, H., DICKHUTH, H.H.: Intrapulmonaler Gaswechsel unter simulierter Apnoe durch transtrachealen, periodischen intrathorakalen Druckwechsel. Anaesthesist 22 (1973) 232-238.

54. LUNKENHEIMER, P.P., FRANK, I., RAFFLENBEUL, W., KELLER, H., DICKHUTH, H.H.: Säuren-Basen-Haushalt und Kreislauf unter Vibrations-optimierter Diffusionsatmung. Jahrestagung der Dtsch. Physiol. Ges. Erlangen April 1972.
55. LUNKENHEIMER, P.P., KELLER, H., GREF, H.: Pleurale Gegenpulsation, Teil I. Arch. Kreislaufforschg. 67 (1972) 84-99.
56. LUNKENHEIMER, P.P., KELLER, H., GREF, H.: Contrepulsation pleurale. Corse Méditerranée Médicale 17e (1971) No. 200.
57. LUNKENHEIMER, P.P., KELLER, H., ISING, H., DICKHUTH, H.H., RAFFLENBEUL, W., FRANK, I.: Transtracheal erzeugte intraventrikuläre periodische Druckschwankungen: Ein neues Diagnostikum in der Kardiologie. Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschg. Bd. 38, Herzhyperthrophie, Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt 1972.
58. LUNKENHEIMER, P.P., KELLER, H., RAFFLENBEUL, W., GREF, H., DICKHUTH, H.H.: Pleurale Gegenpulsation, Teil II. Arch. Kreislaufforschg. 67 (1972) 100-122.
59. LUNKENHEIMER, P.P., KELLER, H., SCHRADER, K.H., KINTZONIDIS, D., JAMMAL, A., HAHN, U., MACKEBEN, M.: Pulmonary counterpulsation. Thoraxchir. Vasc. Chir. 17 (1969) 578-579.
60. LUNKENHEIMER, P.P., KELLER, H., WALLNER, F., SCHRADER, K.H., RAFFLENBEUL, W., AFFELD, K., DICKHUTH, H.H., FRANK, I., PAULI, G.R., ANNA, O., SCHEELE, H., HINZ, R., DANNENBERG, H.: Ein Versuch zur Messung der Myocardkonsistenz mit Hilfe transtrachealer Schwingungserregung des Herzens durch Druckschwankungen. I. Teil. Arch. Kreislaufforschg. 67 (1972) 73-83.
61. LUNKENHEIMER, P.P., LAVAL, P., BORRELLY, P., ROMANO, J.P., PAOLI, J.P., COHEN, G., KELLER, H.: Transtracheale Druckschwankungen. Anaesthesist 21 (1972) 256-260.
62. LUNKENHEIMER, P.P., RAFFLENBEUL, W., KELLER, H., FRANK, I., DICKHUTH, H.H., FUHRMANN, C.: Application of transtracheal pressure-oscillations as a modification of "diffusion respiration". Brit. J. Anaesth. 44 (1972) 627.
63. MACKLIN, C.: Evidence of increase in the capacity of the pulmonary arteries and veins of dogs, cats and rabbits during inflation of the freshly excised lung. Rev. Biol. Canad. 5 (1946)
64. McCLENAHAN, J.B., URTNOWSKI, A.: Effect of ventilation on surfactant, and its turnover rate. J. Appl. Physiol. 23 (1967) 215-220.
65. MELTZER, S.J.: Der gegenwärtige Stand der intratrachealen Insufflation. Berliner Klin. Wschr. No. 15 (1914).
66. MELTZER, S.J.: Continuous respiration without respiratory movements. J. Exp. Med. 11 (1909)
67. MORGAN, A.P.: The pulmonary toxicity of oxygen. J. Anesthesiol. 30 (1969) 587-588.
68. NUNN, J.F., HILL, D.W.: Respiratory dead space and arterial to end-tidal CO₂ tension difference in anesthetized man. J. Appl. Physiol. 15 (1960) 383-389.
69. PATON, W.D.M.: Possible causes of prolonged apnoea. Anaesthesia 13 (1958) 253-268.

70. PAUTLER, S., CIMONS, I.M., CAUNA, D., TOTTEN, R., SAFAR, P.: Pulmonary oxygen toxicity at one ata. *Acta Anaesthesiol. Scand. Suppl.* 24-28, 1966/67.
71. REICHEL, G., HARRFELDT, H.P.: Untersuchungen über die Art der durch Narkose bedingten Gasaustauschstörungen der Lunge. *Anaesthesist* 11 (1962) 231-235.
71. ROTH, L.W., WHITEHEAD, R.W., DRAPER, W.B.: Studies on diffusion respiration. II. Survival of the dog following a prolonged period of respiratory arrest. From the Department of Physiology and Pharmacology, School of Medicine, University of Colorado, Denver, Colorado Vol. 8 (1947) 294-295.
73. RÖFER, R., SCHOEDEL, W.: Die stabilisierende Funktion oberflächenaktiver Substanz in der Säugetierkunde. *Dtsch. Med. J.* 21 (1970) 246-251.
74. SCHAFFNER, F., FELIG, P., TRACHTENBERG, E.: Structure of rat lung after protracted oxygen breathing. *Arch. Pathol.* 83 (1967) 99-107.
75. SHAW, L.A.: The comparative capacity of the blood and of the tissue to absorb carbonic acid. *Am. J. Physiol.* 79 (1926-27) 91-99.
76. SHARP, T.R., HAMMEL, H.T.: Effects of chloralose-urethane anesthesia on temperature regulation in dogs. *J. Appl. Physiol.* 33 (1972) 229-233.
77. SHOCK, N.W., SOLEY, M.H.: Effect of oxygen tension of inspired air on the respiratory response of normal subjects to carbon dioxide. *Am. J. Physiol.* 130 (1940) 777-783.
78. SOBBE, A., WESSEL, W., SIMON, H., FELIX, R., SEGSCHEIDER, I.: Experimentelle Untersuchungen über die Herzkontusion. *Z. Kardiologie* 63 (1973) 53-65.
79. TENNEY, S.M.: Mechanism of hypertension during diffusion respiration. *Anesthesiology* 17 (1956) 768-776.
80. VOLLHARD, F.: Über künstliche Atmung durch Ventilation der Trachea und eine einfache Vorrichtung zur rhythmischen künstlichen Atmung. *Münch. Med. Wschr.* XLVIA (1908) 209.
81. WESSIG, H., TIEDT, N.: Tierexperimentelle Untersuchungen über das Verhalten von Kreislauf und CO₂-Elimination während und nach Atemstillständen. *Anaesthesist* 13 (1961) 189-194.
82. WEST, J.B., HUGH-JONES, P.: Pulsatile gas flow in bronchi caused by the heart beat. *J. Appl. Physiol.* 16 (1961) 697-702.
83. WHITEHEAD, R.W., SPENCER, J.N., PARRY, T.M., DRAPER, W.B.: Studies on diffusion respiration. IV. The oxygen and carbon dioxide content and the hydrogen ion concentration of arterial and venous abdominal blood of dogs during diffusion respiration. *Anesthesiology* 10 (1949) 54-60.
84. WOO, S.W., BERLIN, D., BÜDE, U., HEDLEY-WHYTE, J.: Altered perfusion, ventilation, anesthesia and lung-surface forces in dogs. *Anesthesiology* 33 (1970) 411-418.
85. YAMAMURA, H., OKADA, K., KAMIYAMA, M.: Die Lungenfunktion während künstlicher Beatmung. *Anaesthesist* 11 (1962) 353-356.
86. YAMAMURA, H., KAITO, K., IKED, K., NAKAJIMA, M., OKADA, K.: The relationship between physiologic shunt and cardiac output in dogs under general anesthesia. *Anesthesiology* 30 (1969) 406-413.

Herrn Priv.Doz. Dr. P.P. Lunkenheimer möchte ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas, für das persönliche Interesse am Fortgang der Arbeit sowie für die kritische Durchsicht der Arbeit danken.

Ebenso danke ich Herrn Dr. H. Ising für die bereitwillige Unterstützung bei den physikalisch-technischen Problemen, sowie Frau S. Manke-Muchow und Herrn Dr. Rafflenbeul und Herrn Dr. M. Scharsich für ihre freundliche Mitarbeit bei der Durchführung der Versuche.

Herrn Prof. Dr. H.J. Merker und Herrn Dr. W. Seinsch möchte ich meinen Dank für die Herstellung und Befundung der morphologischen Lungenbilder aussprechen.

LEBENS LAUF

Am 26. Februar 1949 wurde ich, Iris Frank, als drittes Kind des Apothekers Hans Frank und seiner Ehefrau Annemarie, geb. Schlosser, in Fulda geboren.

Im Frühjahr 1955 wurde ich in die Volksschule in Hof/Saale eingeschult und wechselte 1959 auf das Jean Paul-Gymnasium in Hof über. Dort legte ich 1968 im humanistischen Zweig die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1968 nahm ich an der Freien Universität Berlin mein Medizinstudium auf. Im Sommer 1969 legte ich die naturwissenschaftliche und im Frühjahr 1971 die ärztliche Vorprüfung ab. Im März 1975 beendete ich das Studium mit dem medizinischen Staatsexamen.

In meiner Medizinalassistentenzeit arbeitete ich 2 Monate im Institut für Physiologie der Freien Universität Berlin, sowie 4 Monate in der chirurgischen und 6 Monate in der inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Moabit. Im September 1976 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt.

I. Frank

